

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 24 日 (24.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/06234 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/74, 401/04, 401/14, 409/14, 417/14, 471/04, 471/10, 513/10, A61K 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/496, 31/497, 31/5327, 31/541, A61P 7/02, 9/08, 9/10

〒563-0024 大阪府池田市鉢塚3丁目5番21C号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06148

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 7 月 17 日 (17.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-221065 2000 年 7 月 17 日 (17.07.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

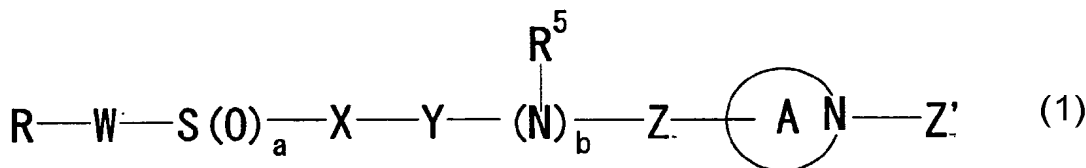
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保恵司 (KUBO, Keiji) [JP/JP]; 〒562-0044 大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号 Osaka (JP). 宮脇敏雄 (MIYAWAKI, Toshio) [JP/JP]; 〒662-0084 兵庫県西宮市樋之池町17番23号 Hyogo (JP). 川村正起 (KAWAMURA, Masaki) [JP/JP];

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SULFONE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: スルホン誘導体、その製造法及び用途



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (1) or salts thereof wherein R is a cyclic hydrocarbon group or the like; W is a free valency or the like; X is a divalent hydrocarbon group or the like; Y and Z are each independently N(R⁶)- or the like; A is a nitrogenous heterocycle or the like; R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen, a hydrocarbon group, or the like; Z' is imidoyl or the like; a is 0, 1 or 2; and b is 0 or 1.

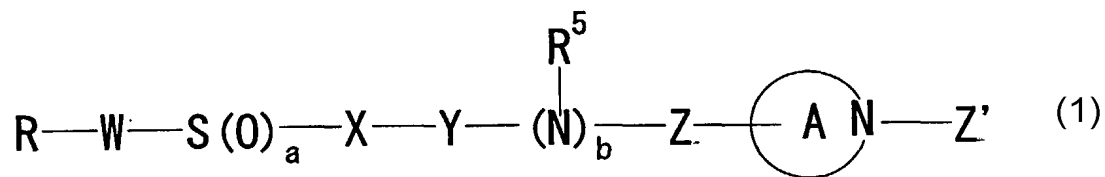
[続葉有]



WO 02/06234 A1



(57) 要約:



〔式中、Rは環状炭化水素基等を、Wは結合手等を、Xは2価の炭化水素基等を、YおよびZはそれぞれ独立して-N(R⁶)-等を、環Aは含窒素複素環等を、R⁵ およびR⁶ はそれぞれ独立して水素原子または炭化水素基等を、Z' はイミドイル基等を、aは0, 1または2を示し、bは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩。

明 細 書

スルホン誘導体、その製造法及び用途

5 技術分野

本発明は活性化血液凝固第X因子（F Xa）を阻害して抗凝固作用ならびに抗血栓作用を有する、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌などの予防および治療に有用な新規スルホン誘導体、その製造方法および用途に関する。

10 背景技術

心筋梗塞、脳血栓症等の予防および治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は副作用として出血傾向等を示し、その安全性に問題がある。一方、F Xa阻害剤は、特異的に凝固因子のみを阻害するため安全な抗凝固剤になると考えられている。

15

これまで、F Xa阻害作用を有する化合物が、例えば特開平7-112970号、特開平5-208946号、WO 96/16940、WO 96/40679及びWO 96/10022、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー41巻3357頁（1998）等に表示されている。

20

上記F Xa阻害作用を有する化合物は経口吸収性が低く持続性も短いことから、血栓症治療薬として臨床応用するには充分満足できるものではない。

発明の概要

25

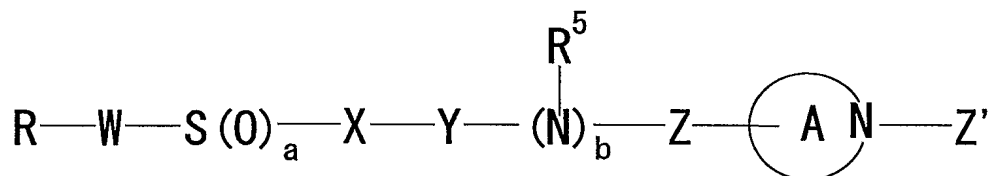
本発明者らは、強いFXa特異的阻害作用を有するスルホン誘導体が経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮でき、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症および癌の予防および治療に有用であると考えて、鋭意研究を重ねてきた。

その結果、下記式（I）で表される新規スルホン誘導体またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある〕が特異的で強力なFXa阻害作用を有し、安全

性が高く、経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮することを見出し、さらに研究を進めて本発明を完成した。

すなわち、本発明は

(1) 式 (I)



〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、YおよびZはそれぞれ独立して $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-N(R^6)-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ または結合手〔好ましくは、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-$ または結合手〕を示し、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルコキシ基、エステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルまたは置換されていてもよいアシル基を示し、 R^5 はXの置換基または環Aの置換基と結合して環を形成していてもよく、 Z' は置換されていてもよいイミドイル基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、aは0, 1または2を示し、bは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩；

(2) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

(3) Rが置換されていてもよいアリール基である前記(1)記載の化合物；

(4) Rがハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基である前記(1)記載の化合物；

(5) Rが置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物；

(6) Rがハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基である前記（１）記載の化合物；

（７） Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルまたはベンゾピラニル（好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル）である前記

（１）記載の化合物；

（８） Wが結合手である前記（１）記載の化合物；

（９） Xが置換されていてもよい２価の鎖状の炭化水素基である前記（１）記載の化合物；

（１０） Xが置換されていてもよいフェニレン基である前記（１）記載の化合物；

（１１） Yが-CO-または-SO₂-で、Zが結合手である前記（１）記載の化合物；

（１２） Yが結合手で、Zが-CO-である前記（１）記載の化合物；

（１３） 環Aが置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいピペリジン環である前記（１）記載の化合物；

（１４） Z' が置換されていてもよい含窒素複素環基である前記（１）記載の化合物；

（１５） Z' が置換されていてもよいC₁₋₄アルキルおよび置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基で置換されていてもよい含窒素複素環基である前記

（１）記載の化合物；

（１６） Z' が置換されていてもよいピリジル基である前記（１）記載の化合物；

（１７） Z' がピリジン環の４位で環Aと結合している前記（１６）記載の化合物；

（１８） R⁵ が水素原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである前記

（１）記載の化合物；

（１９） R⁵ が環Aの置換基と結合して環を形成する前記（１）記載の化合物；

（２０） aが２である前記（１）記載の化合物；

（２１） bが１である前記（１）記載の化合物；

(22) N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド、2-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]カルボニルアミノ]酢酸メチル、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、2-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]酢酸エチル、3-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-(2-アミノエチル)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-[(メタンズルホニル)アミノ]エチル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-[3-(1-オキシド-4-チオモルホリニル)-3-オキソプロピル]プロパンアミド、N-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミドおよび1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジンからなる群から選ばれた化合物またはその塩；

(23) 前記(22)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

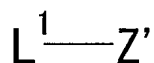
(24) 前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物；

(25) 抗血液凝固剤である前記(24)記載の組成物；

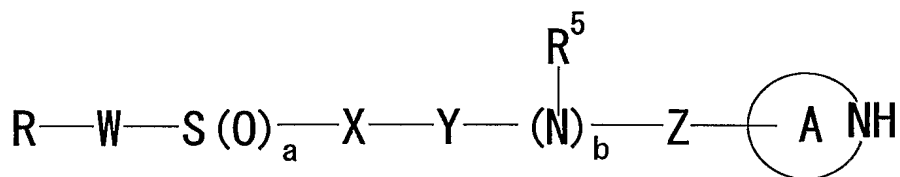
(26) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(24)記載の組成物；

(27) 心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療剤である前記(24)記載の組成物；

(28) 式(I I)



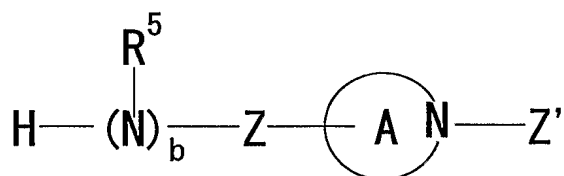
- 5 [式中、 L^1 は脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(I I I)



[式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

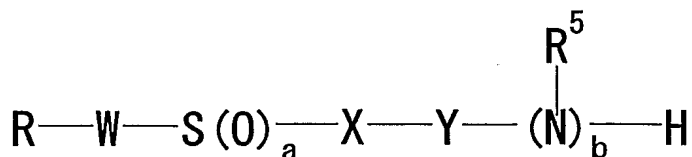
式(I V) $R - W - S(O)_a - X - Y - L^2$

- 10 [式中、 L^2 は脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(V)

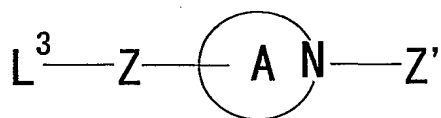


[式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式(V I)

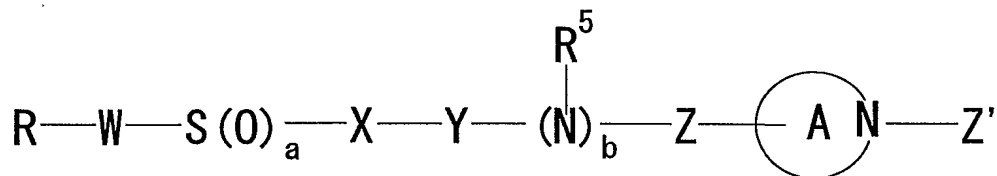


- 15 [式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩と式(V I I)



〔式中、 L^3 は脱離基を示し、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式（Ia）

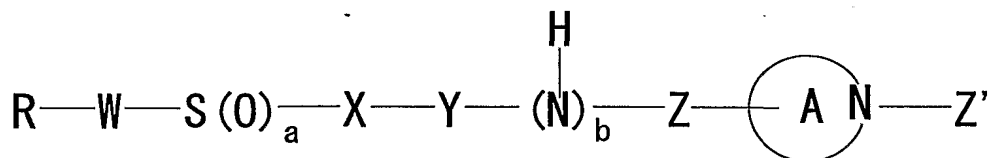


5

〔式中、 a は0を示し、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に酸化剤を反応させる〔ただし、反応生成物において、 a は1または2を示す。〕か；

式（VIII） $R^5 - L^4$

〔式中、 L^4 は脱離基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（Ib）



10

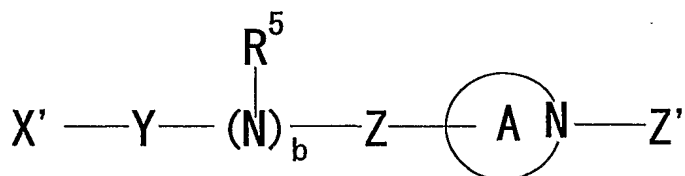
〔式中、記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させるか；または

式（IX） $R - W - S(O)_a - M$

〔式中、 M は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

15

（X）



〔式中、X' はアルケニルまたはアルキニル、あるいは脱離基を有するアルキルを示し、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とし、所望により、上記反応で得られた化合物をさらに加水分解、エステル化、アミド化、アルキル化、アシル化、還元、酸化または／および脱保護反応に付すことを特徴とする前記（１）記載の化合物又はその塩の製造法；

（２９） 3-(6-ハロゲン-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、アミド又は塩；

（３０） 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、アミド又は塩；

（３１） 前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法；

（３２） 前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第X因子の阻害方法；

（３３） 前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療方法；

（３４） 血液凝固阻害のための医薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用；

（３５） 活性化血液凝固第X因子阻害のための医薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用；

（３６） 心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療のための医薬の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用；などに関する。

前記式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基（好ましくは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基）を示す。

5 Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」の環状の炭化水素基としては、例えば脂環式炭化水素基、アリール基等が挙げられ、なかでもアリール基等が好ましい。

環状の炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

10 ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_3 - 9$ シクロアルキル等が挙げられる。

15 「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の $C_3 - 9$ シクロアルケニル基等が挙げられる。

20 「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_4 - 6$ シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

環状の炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_6 - 14$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

25 また、環状の炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった2～3個の基（好ましくは2種以上の基）の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1
5 個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-
10 オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベン
15 ゴフラニル、イソベンゴフラニル、ベンゴ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゴオキサゾリル、1, 2-ベンゴイソオキサゾリル、ベンゴチアゾリル、ベンゴピラニル、1, 2-ベンゴイソチアゾリル、1H-ベンゴトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、
20 プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピ
25 リジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ

[4, 3-b] ピリダジニル等の8~16員（好ましくは、8~12員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基1~2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1~2個（好ましくは、1個）と縮合

した複素環または前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環 2 ～ 3 個（好ましくは、2 個）が縮合した複素環、より好ましくは前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾ [b] チエニル等）等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の 3 ～ 8 員（好ましくは 5 ～ 6 員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミドイル（例えば、式 $-C(U')=N-U$ [式中、U および U' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（U は好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、置換されていてもよいアミジノ（例えば、式 $-C(NT' T'')=N-T$ [式中、T, T' および T'' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（T は好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素

等)、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル、カルボン酸由来のアシル等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換していてもよい。また、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オキソ基を有していてもよく、例えば、Rがベンゾピラニルである場合、Rはベンゾ- α -ピロニル、ベンゾ- γ -ピロニルなどを形成していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアリール」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール等が挙げられる。ここで、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル等)、低級アルケニル(例、ビニル、アリル等の C_{2-6} アルケニル等)、低級アルキニル(例、エチニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル等)、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル等)、置換されていてもよいカルバモイル基(例、5ないし6員の芳香族単環式複素環基(例、ピリジニルなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたはアシル(例、ホルミル、 C_{2-6} アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル(硫黄原子は酸化されていてもよい)、1-ピペラジニルカルボニル等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ」としては、後述するRで示さ

れる「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ」と同様なものが挙げられる。

5 置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル」におけるシクロアルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_3 - 7$ シクロアルキル等が挙げられる。ここで、シクロアルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

10 置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル」におけるシクロアルケニルとしては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_3 - 6$ シクロアルケニル等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

15 置換基としての「置換されていてもよいアルキル」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 n -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルプロピル等の $C_1 - 6$ アルキル等が挙げられる。ここで、アルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

20 置換基としての「置換されていてもよいアルケニル」におけるアルケニルとしては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_2 - 6$ アルケニル等が挙げられる。

ここで、アルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリー」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル」におけるアルキニルとしては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニルが挙げられる。ここで、アルキニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリー」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェ

ノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8～16員（好ましくは、8～12員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2～3個（好ましくは、2個）が縮合した複素環）などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル等の C_{2-6} アルケニル等）、低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル等）、アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等）、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、置換されていてもよいイミドイル、置換されていてもよいアミジノ等が挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換

されている「置換されているもよいアミノ」、「置換されているもよい水酸基」、「置換されているもよいイミドイル」、および「置換されているもよいアミジノ」としては、Rで示される「置換されているもよい環状の炭化水素基」および「置換されているもよい複素環基」が有しているもよい置換基としての「置換されているもよいアミノ」、「置換されているもよい水酸基」、「置換されているもよいイミドイル」、および「置換されているもよいアミジノ」と同様なものが挙げられる。

Rで示される「置換されているもよい環状の炭化水素基」および「置換されているもよい複素環基」が有しているもよい置換基としての「置換されているもよいアミノ」、「置換されているもよいイミドイル」、「置換されているもよいアミジノ」、「置換されているもよい水酸基」、「置換されているもよいチオール基」、「置換されているもよいアルキルスルフィニル」および「置換されているもよいアルキルスルホニル」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）およびハロゲン化されているもよいC₁ - 6アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）から選ばれた置換基で置換されているもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6アルキル等）、アシル（C₁ - 6アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、C₁ - 6アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されているもよいC₁ - 6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されているもよいC₁ - 6アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、複素環基（Rで示される「置換されているもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジルなど）等が挙げられるが、置換基としての「置換されているもよいアミノ」における「アミノ」は、置換されているもよいイミドイル（例えば、C₁ - 6アルキルイミドイル（例、ホルミル

イミドイル、アセチルイミドイルなど)、 $C_1 - 6$ アルコキシイミドイル、 $C_1 - 6$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個の $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいアミノなどで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノとしては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_7 - 10$ アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6 - 10$ アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル」の置換基としては、例えば低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル等)、低級アルケニル(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の $C_2 - 6$ アルケニル等)、シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_3 - 6$ シクロアルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6 - 10$ アリール等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_7 - 10$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_1 - 4$ アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等の $C_8 - 10$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_2 - 4$ アルケニル等)、複素環基(例えば前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等)、1~2個の $C_1 - 6$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)で置換されていてもよいアミノ等が

挙げられる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラ
ルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置
換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ〔該アミノは、例え
ば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ
5 ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、アシル
（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイ
ル、ベンゾイル等）、カルボキシル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル等の1又
は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩
素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例
10 えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル、1
ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換され
ていてもよい低級アルコキシ等が挙げられる。該低級アルキルとしては、例えば
メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-
ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等が挙げら
15 れ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシとしては、例えばメト
キシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキ
シ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ等が挙げられ、特
にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一または異な
って1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好まし
20 い。

「N,N-ジ置換カルバモイル」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカル
バモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カル
バモイル」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば
25 低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-
ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、 C_{3-6} シクロアルキ
ル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、
 C_{7-10} アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- C_{1-4}
 C_{1-4} アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にな

って環状アミノを形成する場合もあり、このような場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいチオカルバモイル」および「置換されていてもよいスルファモイル」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基と同様のものが挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシルとしては遊離のカルボキシルのほか、例えば低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-3} アルコキシカルボニル等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の C_{7-12} アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル等（好

ましくは、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルコキシカルボニルなど) が好ましい。

5 該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイルの置換基の例としてのアリール、アラルキルの置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

10 置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

15 置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

20 Rとしては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；またはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基が好ましい。

25 なかでも、Rとしては、置換されていてもよいアリールが好ましく、なかでも、ハロゲン原子または C_{2-4} アルケニル (好ましくは、ハロゲン原子) で置換されていてもよいアリール (好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-14} アリール等) が好ましい。

また、Rとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基 (好ましくは、ベンゾフラニル、ベ

ンゾピラニル等、さらに好ましくはベンゾピラニル) が好ましい。

とりわけ、Rとしては、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルが好ましい。

- 5 前記式中、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示す。

Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の C_{1-6} のアルキレン、例えばビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等の C_{2-6} のアルケニレン等が挙げられる。

10

Wで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」の2価の鎖状の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」の「環状の炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

- 15 Wとしては、結合手または C_{1-6} アルキレンが好ましく、なかでも、結合手が好ましく用いられる。

前記式中、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基（好ましくは置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基または置換されていてもよいフェニレン基）を示す。

- 20 Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」としては、「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」、「置換されていてもよい2価の環状の炭化水素基」などが挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の C_{1-8} のアルキレン、例えばビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等の C_{2-8} のアルケニレン、例えばエチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等の C_{2-8} アルキニレンなどが挙げられる。

25

Xで示される「置換されていてもよい2価の環状の炭化水素基」としては、例えば、

前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」の任意の水素原子を1個除去して形成される「置換されていてもよい2価の環状の炭化水素基」などが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい2価のアリール基」、とりわけ、「置換されていてもよいフェニレン基」が好ましく、「置換されていてもよいフェニレン基」としては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンまたは1, 4-フェニレンなどが挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」としては、置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基、置換されていてもよいフェニレン基などが好ましく、中でも置換されていてもよいC₁ - ₆ 低級アルキレンが好ましい。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」の置換基と同様なものおよびオキシ基などが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁ - ₆ アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル(allyl)等のC₂ - ₆ アルケニル等）、低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等のC₂ - ₆ アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC₁ - ₆ アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、C₁ - ₆ アルキルまたはアシル（例、ホルミル、C₂ - ₆ アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁ - ₆ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁ - ₆ アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基等）またはオキシ基等が挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個置換していてもよい。

前記式中、YおよびZはそれぞれ独立して-N(R⁶)-, -CO-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -N(R⁶)-CO-, -CO-CH₂-または結合手（好ましくは、-N(R⁶)-, -CO-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-または結合手）を示す。YおよびZの組み合わせの具体的な例示としては、

- Yが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ であり、Zが -CO- である場合；
 Yが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ であり、Zが -S(O)- である場合；
 Yが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ であり、Zが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ である場合；
 Yが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ であり、Zが $\text{-CH}_2\text{-}$ である場合；
 5 Yが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ であり、Zが結合手である場合；
 Yが -CO- であり、Zが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ である場合；
 Yが -CO- であり、Zが -CO- である場合；
 Yが -CO- であり、Zが -S(O)- である場合；
 Yが -CO- であり、Zが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ である場合；
 10 Yが -CO- であり、Zが $\text{-CH}_2\text{-}$ である場合；
 Yが -CO- であり、Zが結合手である場合；
 Yが -S(O)- であり、Zが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ である場合；
 Yが -S(O)- であり、Zが -CO- である場合；
 Yが -S(O)- であり、Zが -S(O)- である場合；
 15 Yが -S(O)- であり、Zが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ である場合；
 Yが -S(O)- であり、Zが $\text{-CH}_2\text{-}$ である場合；
 Yが -S(O)- であり、Zが結合手である場合；
 Yが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ であり、Zが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ である場合；
 Yが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ であり、Zが -CO- である場合；
 20 Yが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ であり、Zが -S(O)- である場合；
 Yが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ であり、Zが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ である場合；
 Yが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ であり、Zが $\text{-CH}_2\text{-}$ である場合；
 Yが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ であり、Zが結合手である場合；
 Yが $\text{-CH}_2\text{-}$ であり、Zが $\text{-N(R}^6\text{)-}$ である場合；
 25 Yが $\text{-CH}_2\text{-}$ であり、Zが -CO- である場合；
 Yが $\text{-CH}_2\text{-}$ であり、Zが -S(O)- である場合；
 Yが $\text{-CH}_2\text{-}$ であり、Zが $\text{-S(O)}_2\text{-}$ である場合；
 Yが $\text{-CH}_2\text{-}$ であり、Zが $\text{-CH}_2\text{-}$ である場合；
 Yが $\text{-CH}_2\text{-}$ であり、Zが結合手である場合；

Yが結合手であり、Zが $-N(R^6)-$ である場合；

Yが結合手であり、Zが $-CO-$ である場合；

Yが結合手であり、Zが $-S(O)-$ である場合；

Yが結合手であり、Zが $-S(O)_2-$ である場合；

5 Yが結合手であり、Zが $-CH_2-$ である場合；

Yが結合手であり、Zが結合手である場合；

などが挙げられるが、上記何れの場合においても、前記式中のbは、0または1の何れで組み合わせられてもよい。但し、YおよびZが $-N(R^6)-$ である場合、bは0を示すことが好ましい。

10 なかでも、Yが $-CO-$ 、 $-S(O)_2-$ または結合手であり、Zが $-CO-$ または結合手である場合が好ましく、とりわけ、Yが $-CO-$ または $-S(O)_2-$ であり、Zが結合手である場合；Yが結合手であり、Zが $-CO-$ である場合；などが好ましい。

また、Zが $-CO-$ でない場合も、好ましい例として挙げられる。

15 前記式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示す。

環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」を構成する「複素環」として例示されたものの中で、少なくとも1個の窒素原子を含有するものなど、例えば環系を構成する原子（環原子）として、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を1ないし3個（好ましくは1ないし2個）含有していてもよい含窒素芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の含窒素非芳香族複素環基（含窒素脂肪族複素環基）等が挙げられるが、含窒素脂肪族複素環基（含窒素非芳香族複素環基）等が好ましく用いられる。

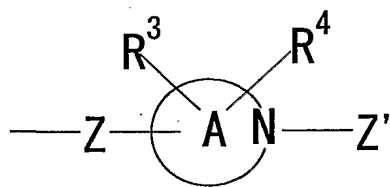
25 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、「単環または二環性の5～12員含窒素複素環」が好ましく、なかでも、「単環または二環性の5～12員含窒素脂肪族複素環」が好ましい。

「含窒素脂肪族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペラジン等の3～8員

(好ましくは5～6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の単環の含窒素脂肪族複素環基など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾロ [4, 5-c] ピリジンなどの8～12員(好ましくは10～12員)の飽和あるいは不飽和の二環性の含窒素脂肪族複素環基などのように、前記したRとしての芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基を構成する「芳香族複素環」として例示されたものの
 5 中で、少なくとも1個の窒素原子を含有する「含窒素芳香族複素環」の一部又は
 10 全部の二重結合が飽和した含窒素脂肪族複素環基などが挙げられるが、なかでも、
 ピペラジン、ピペリジンなどが好ましく用いられる。

環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様なもの
 15 のおよびオキシ基、チオオキシ基などが挙げられる。

また、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」の構造ならびにZおよびZ'との結合様式としては、式



[式中、環Aは前記と同意義を示し、R³ およびR⁴ はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、エステル化されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子またはシアノ基を示し、R³ とR⁴ またはR³ とR⁵ が一緒になって環を形成していてもよい] で表されるものなどが好ましく用いられる。
 20
 25

前記式中、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「エステル化されていてもよいカルボキシル」としては、 R で示される「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「エステル化されていてもよいカルボキシル」と同様なものが挙げられるが、中でも、 R^3 および R^4 としては、水素原子、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、エステル化されていてもよいカルボキシルなどが好ましい。

前記式中、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルコキシ基、エステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルまたは置換されていてもよいアシル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアルコキシ、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル（アミド化されたカルボキシル）または置換されていてもよいアシル）を示し、 R^5 は X の置換基または環 A の置換基と結合して環を形成していてもよい。

前記式中、 R^5 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記した X で示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」の一つの結合手に水素原子を1個付加して形成される「炭化水素基」などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した X で示される「置換されていてもよい2

価の炭化水素基」における「2 価の炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

前記式中、 R^5 で示される「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアリール」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「置換されていてもよいアシル」としては、 R で示される「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアリール」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「置換されていてもよいアシル」と同様なものが挙げられる。中でも、 R^5 としては、水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルが好ましい。

また、 R^5 が環Aの置換基（好ましくは、前記式中の環Aの置換基としての R^3 ）と結合して環を形成する場合、環Aは、 $-N-Z-$ （Zが環Aに結合する炭素原子または窒素原子）とともに、「置換されていてもよいスピロ環」または「置換されていてもよい含窒素縮合複素環」を形成していてもよい。すなわち、 R^5 が結合する環Aの置換基の置換位置が、Zが環Aに結合する炭素原子上である場合には、「置換されていてもよいスピロ環」を形成し、 R^5 が結合する環Aの置換基の置換位置が、Zが環Aに結合する原子（炭素原子または窒素原子）上でない場合には、「置換されていてもよい含窒素縮合複素環」を形成する。

当該「置換されていてもよいスピロ環」における「スピロ環」としては、環内に含まれる一つの窒素原子以外に環を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を1ないし4個（好ましくは1ないし2個）含んでいてもよい飽和あるいは不飽和の含窒素脂肪族複素環等の2個の環が結合して形成されるスピロ環などが挙げられる。例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリ

ジン、ピラゾリン、1, 2, 4-オキサジアゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、イミダゾリン、チアゾリン、イソチアゾリン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の含窒素脂肪族複素環から選ばれる同一または異なった2個の環が結合して形成されるスピロ環などが挙げられる。

当該「置換されていてもよい含窒素縮合複素環」における「含窒素縮合複素環」としては、Rで示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環（好ましくは単環の複素環）と同様のものが環Aと縮合して形成される環などが挙げられる。

R⁵が環Aの置換基（好ましくは、前記式中の環Aの置換基としてのR³）と結合して環を形成する場合、即ち、環Aが、-N-Z-（Zが環Aに結合する炭素原子または窒素原子）とともに、「置換されていてもよいスピロ環」または「置換されていてもよい含窒素縮合複素環」を形成する場合において、「置換されていてもよいスピロ環」および「置換されていてもよい含窒素縮合複素環」の置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様なものおよびオキシ基、チオオキシ基などが挙げられるが、なかでも、Rで示される「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアミノ」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」、「置換されていてもよいカルバモイル」と同様なものまたはオキシ、チオオキシ等が好ましい。

これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個置換していてもよく、中でも、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、オキシまたはチオオキシ等が置換基として好ましく用いられる。

また、R⁵はXの置換基と結合して環を形成していてもよく、かかる環としては、環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」と同様なものなど（好ましくはピペリジン環など）が挙げられる。

前記式中、R⁶は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されてい

でもよいアルコキシ基、エステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルまたは置換されていてもよいアシル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいアシル等）を示す。

前記式中、 R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記したXで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」に水素原子を1個付加して形成される「炭化水素基」などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したXで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

前記式中、 R^6 で示される「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアリール」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」、「置換されていてもよいカルバモイル（アミド化されたカルボキシル）」および「置換されていてもよいアシル」としては、 R で示される「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアリール」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「置換されていてもよいアシル」と同様なものが挙げられる。

前記式中、 a は0, 1または2（好ましくは2）を示す。

前記式中、 b は0または1（好ましくは1）を示す。

前記式中、 Z' は置換されていてもよいイミドイル基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。

Z' で示される「置換されていてもよいイミドイル基」としては、例えば、

式 $-C(R')=N-R''$ [式中、 R'' は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示し、 R' は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいチオール基又は置換されていてもよい水酸基を示す] で表される基等が挙げられる。

また、「置換されていてもよいイミドイル基」において、 R' がチオール基又は水酸基を示し、 R'' が水素原子を示す場合、該「置換されていてもよいイミドイル基」はそれぞれ式 $-C(=O)-NH_2$ 又は $-C(=S)-NH_2$ で表される基を示していてもよい。

前記式中、 R' および R'' で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した R^5 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、 R' および R'' で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられ、 R' および R'' で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」と同様のものが挙げられ、 R' で示される「置換されていてもよいチオール基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいチオール基」と同様のものが挙げられ、 R' で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものあるいは前記した R^5 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

式 (I) で表される化合物において、 R'' がカルボン酸由来のアシル基である化合物は、 R'' が水素原子である化合物のプロドラッグとして有用である。

R'' で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、例えば、前記した R で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」が有していてもよい置

換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、Rで示される「カルボン酸由来のアシル基」は、例えば、式-COOR'''〔式中、R'''は置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される基などのようにエステル化されていてもよいカルボキシルなどであってもよい。

- 5 R'''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記したR⁵で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R'''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の好ましい例としては、例えば、C₁-₆ アルキル、C₂-₆ アルケニル、
10 C₃-₆ シクロアルキル、C₆-₁₀ アリール、C₆-₁₀ アリール-C₁-₄ アルキルなどが挙げられる。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したR⁵で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様のものが挙げられる。

式-COOR'''で表される基としては、なかでも、C₁-₆ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、C₁-₆ アルカノイルオキシ-C₁-₆ アルコキシカルボニル基（例、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、アセトキシ-tert-ブトキシカルボニルなど）、C₁-₆ アルコキシカルボニルオキシ-C₁-₆ アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニルオキシメトキシカルボニルなど）、5-C₁-₄ アルキル-2-オキソジ
15 オキソレン-4-イル-C₁-₆ アルコキシカルボニル基（例、5-メチル-2-オキソジ
20 オキソレン-4-イルメトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

ここで、R'が置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、アミノ、メチル
25 アミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドラジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど）を示す場合、Z'で示される「置換されていてもよいイミドイル基」は、置換されていてもよいアミジノ基を形成する。このような置換されていてもよいアミジノ基の具体例としては、1~2個の低級（C₁-₆）アルキル基、低級（C₁-₆）ア

ルカノイル基、ベンゾイル基などで置換されていてもよいアミノ基（例えば、アミノ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N,N'-ジメチルアミノ、N,N'-ジエチルアミノ、N-メチル-N'-ジエチルアミノ、N-ホルミルアミノ、N-アセチルアミノ等）などが挙げられる。

上記式中、R' の好ましい例としては、水素、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁ - 6アルキル基）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁ - 6アルカノイル；ベンゾイル；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC₁ - 8アルコキシカルボニル等；例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇ - 10アラルキルオキシカルボニル等）、水酸基などが挙げられ、R' の好ましい例としては、水素、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁ - 6アルキル基）、置換されていてもよいアミノ基（例えば、1～2個の同一または異なった低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁ - 6アルキル基）またはアシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁ - 6アルカノイル、ベンゾイル等）で置換されていてもよいアミノ基、ヒドラジノ基、5～6員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ピペラジノなど）など）、水酸基、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等のC₁ - 6アルコキシ基）、メルカプト基、低級アルキルチオ基（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ等のC₁ - 6アルキルチオ基）などが挙げられる。

上記式中、R' としては、水素が好ましい。

上記式中、R' としては、水素、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、なかでも、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、C

1 - 4 アルキルで置換されていてもよいアミノなど) が好ましい。

Z' で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし3個）含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい芳香族含窒素複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族含窒素複素環基（脂肪族含窒素複素環基）が挙げられる。

「芳香族含窒素複素環基」としては、例えばピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル（1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル等）、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル（1,2,4-トリアゾリル-1-イル、1,2,4-トリアゾリル-4-イル等）、テトラゾリル、ピリジル（2-、3-又は4-ピリジル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の芳香族単環式含窒素複素環基およびそのN-オキシド体等が挙げられ、および例えばインドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8~16員（好ましくは、8

～12員)の芳香族縮合含窒素複素環基およびそのN-オキシド体(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式含窒素複素環基1～2個(好ましくは、1個)がベンゼン環1～2個(好ましくは、1個)と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式含窒素複素環基の同一または異なった複素環2～3個(好ましくは、2個)が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式含窒素複素環基がベンゼン環と縮合した複素環等)等が挙げられる。

なかでも、5～6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ピリジルなどが好ましい。

また、ピリジルとしては、4-ピリジルが好ましく、この4-ピリジルは2位に置換基(例、置換されていてもよい低級アルキル基など)を有していてもよい。

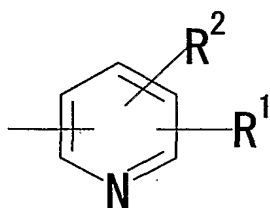
「非芳香族含窒素複素環基」としては、上記した「芳香族含窒素複素環基」の部分還元体(例、イミダゾリニル、テトラヒドロピリミジニルなど)の他、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル(2-、3-又は4-ピペリジル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル(1-ピペラジニル等)、ホモピペラジニル等が挙げられ、なかでも、5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環基が好ましい。

Z'で示される「含窒素複素環基」の置換基としては、前記したRで示される「複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。また、含窒素複素環基を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。また、Z'で示される「含窒素複素環基」の置換基同士が結合して環(例、ベンゼン環など)を形成していてもよい。

Z'としては置換されていてもよい含窒素複素環基等が好ましく、なかでも、置換されていてもよいC₁₋₄アルキルおよび置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基で置換されていてもよい含窒素複素環基が好ましい。

また、Z'としては置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基等が好ましく、なかでも、置換されていてもよいピリジル基が好ましく、とりわけ、ピリジン環の4位で環Aと結合している、置換されていてもよいピリジル基が好ましい。

Z'としての置換されていてもよい含窒素複素環基の好ましい態様としては、例えば、式



〔 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアミノ、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示し、 R^1 および R^2 は結合して環を形成していてもよい〕で表される基などが挙げられる。

前記式中、 R^1 および R^2 で示される「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアミノ」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」および「置換されていてもよいカルバモイル」としては、 R で示される

「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアミノ」、「エステル化されていてもよいカルボキシル」および「置換されていてもよいカルバモイル」と同様なものが挙げられる。中でも、置換されていてもよい $C_1 - 4$ 低級アルキルまたは置換されていてもよいアミノが好ましく、 R^1 および R^2 の一方が水素原子であることがより好ましい。

化合物 (I) としては、N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド、2-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]カルボニルアミノ]酢酸メチル、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、2-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]酢酸エチル、3-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミ

ド、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-(2-アミノエチル)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド（好ましくは、そのジトリフロロ酢酸塩）、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-[(メタン

5 スルホニル)アミノ]エチル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-ブromo-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-

10 (2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-[3-(1-オキシド-4-チオモルホリニル)-3-オキソプロピル]プロパンアミド、N-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-

15 N-[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジンなどまたはこれらの塩等がとりわけ好ましく用いられる。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、

20 加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン

25 -4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメ

チルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

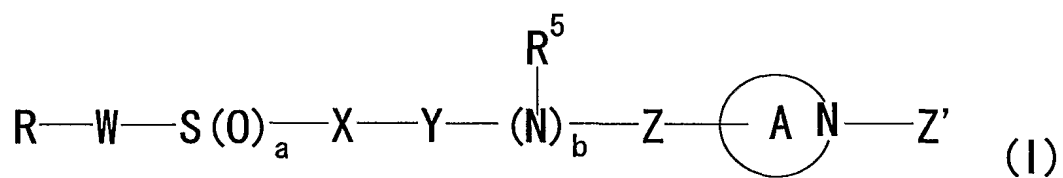
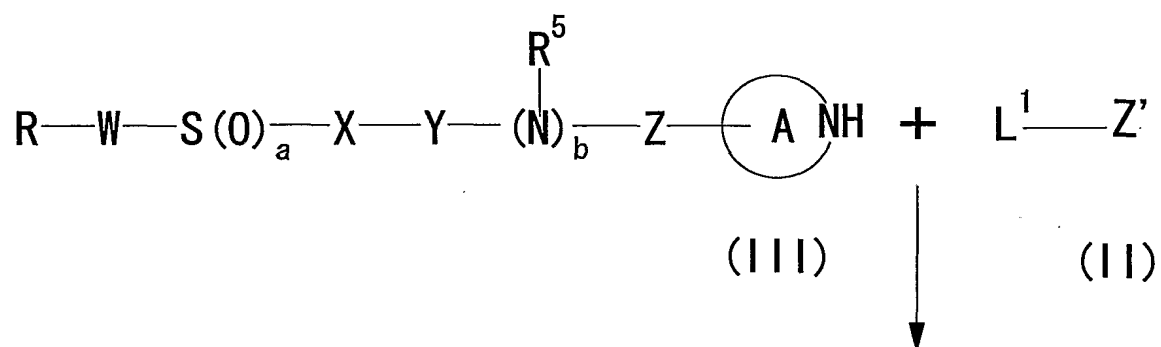
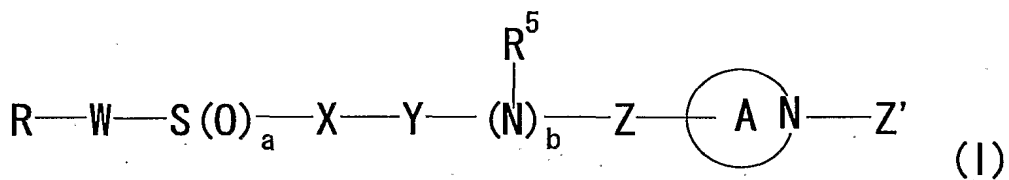
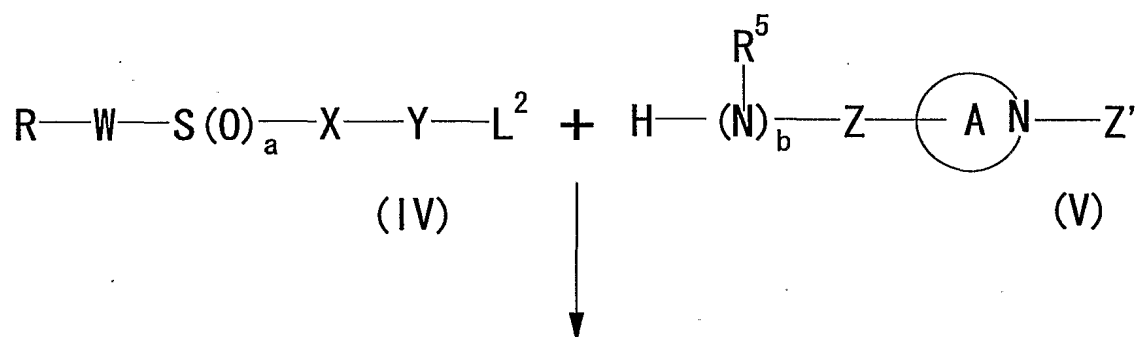
また化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

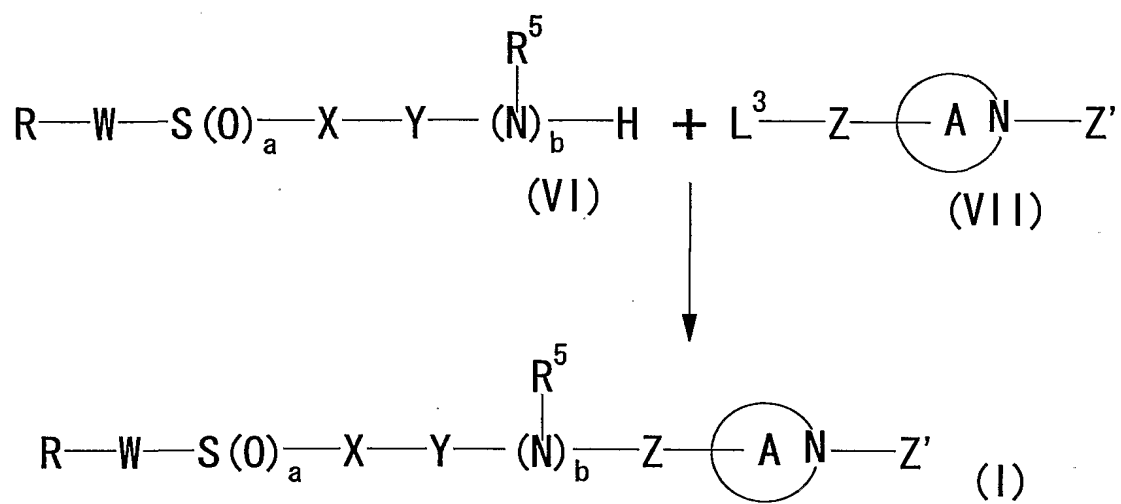
化合物 (I) の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物 (I) の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

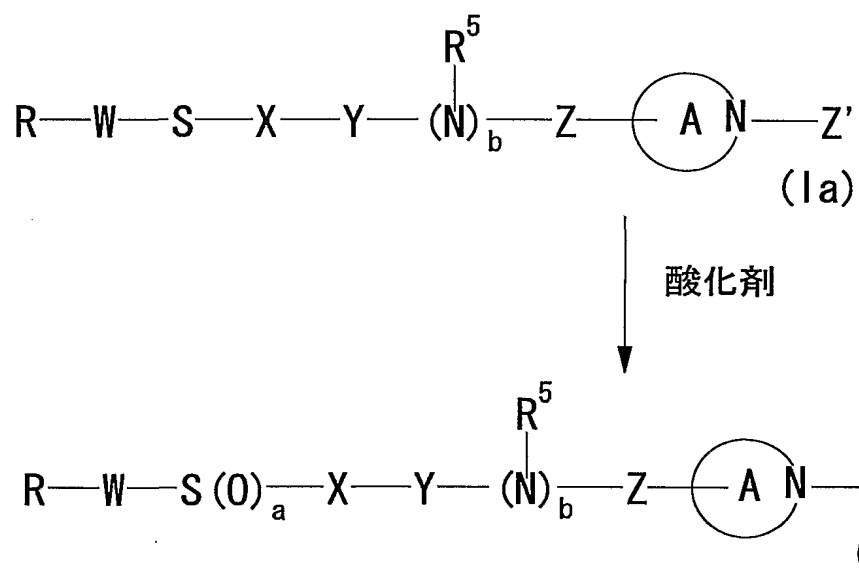
化合物 (I) 又はその塩は、例えば、以下に示す方法 A~F で製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (I) の塩と同様なものが挙げられる。

方法 A

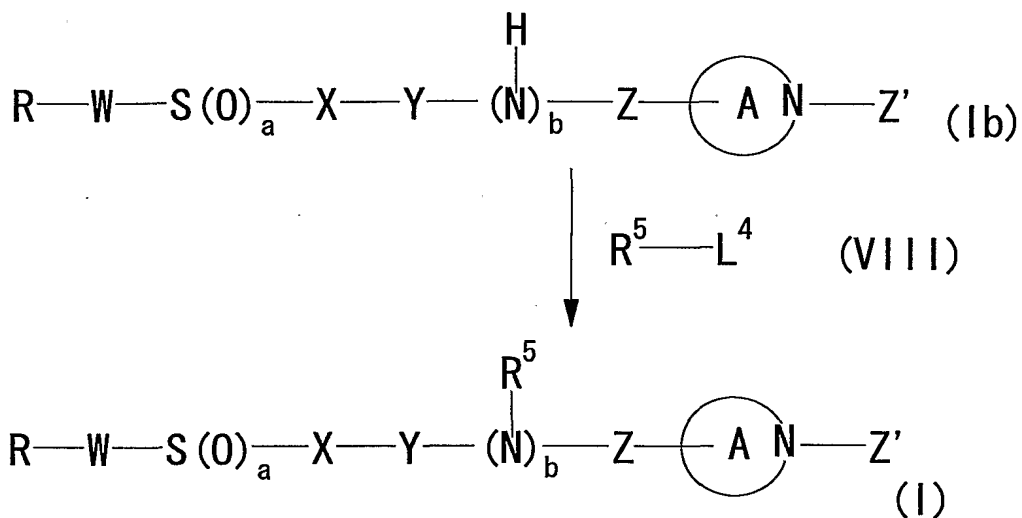
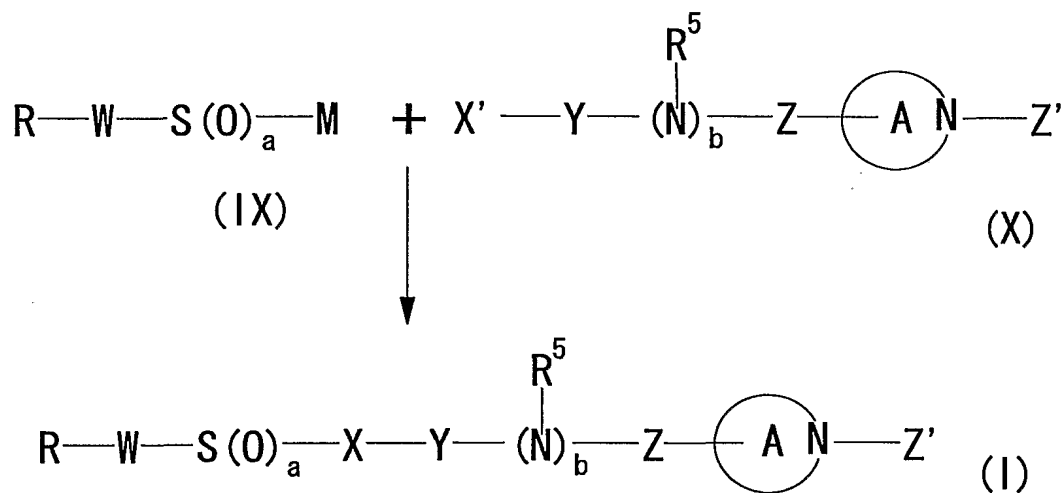
方法B方法C



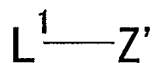
方法D



方法E

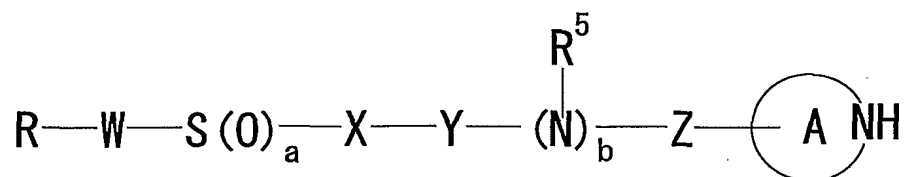
方法F方法A

式 (I I)



- 5 [式中、 L^1 は脱離基（例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）あるいはスルホン酸の反応性誘導体（例、スルホン酸エステル、活性スルホン酸アミド（例、1,2,4-トリアゾリド、イミダゾリド等）、4級アミンスルホニル体（例、N-メチルピロリジニウム塩等）、ビススルホニルイミド（例、N-フェニルビススルホニルイミド等）等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意

義を示す。〕で表される化合物 (I I) 又はその塩と式 (I I I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。化合物 (II) 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類 (例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル類 (例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、カルボン酸類 (例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類 (例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類 (例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類 (例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類 (例、アセトニトリル、プロピオニトリル等) 等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えば、ギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のC₁₋₆低級脂肪酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシル

ジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等の3級アミンが用いられる。

反応は化合物(III)に対して化合物(II)を0.5~5当量、好ましくは0.8~2当量を用いる。

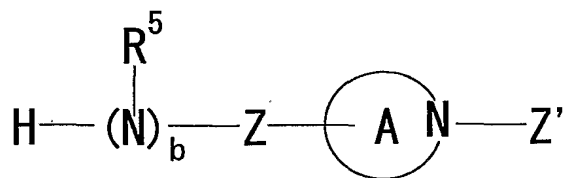
反応温度は-20~200℃、好ましくは0~170℃である。

反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

方法B

式(IV) $R-W-S(O)_a-X-Y-L^2$

[式中、 L^2 は脱離基(例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等)または水酸基で、遊離カルボン酸、その塩(無機塩、有機塩等)あるいはその反応性誘導体(例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等)を形成する基等)を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(IV)と式(V)



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(V)を反応させる

ことにより化合物 (I) を製造することができる。

本法は化合物 (V) 又はその塩と遊離酸 (IV) 又はその塩 (無機塩、有機塩等) あるいはその反応性誘導体 (例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等) とを反応させることにより行われる。化合物 (V) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものの酸付加塩が挙げられる。

化合物 (IV) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩等) 等が、有機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N, N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ C₁ - C₄ アルキル炭酸混合酸無水物 (例えば遊離酸 (IV) とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物)、C₁ - C₆ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物 (例えば遊離酸 (IV) と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物)、C₇ - C₁₁ 芳香族カルボン酸混合酸無水物 (例えば遊離酸 (IV) と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物 (例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物) 等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド (例えば遊離酸 (IV) とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は C₁ - C₆ アルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、C₁ - C₆ アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素等)、オキシ、チオキシ、C₁ - C₆ アルキルチ

オ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）等が挙げられる。

5 活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル（例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシニイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環はC₁-6。アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、C₁-6。アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、C₁-6。アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

15 本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例、カルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウム（DMTMM：クニシマら、テトラヘドロン、1999、55、13159）等）の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

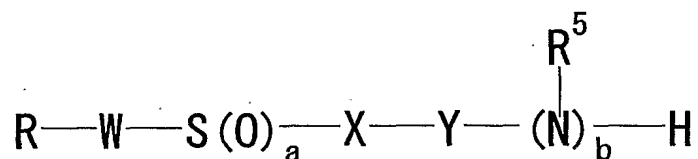
反応は化合物（IV）に対して化合物（V）0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

25 反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

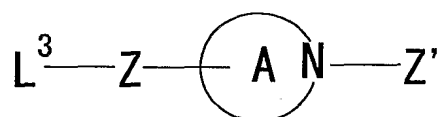
反応時間は化合物（IV）又は（V）の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

方法C

式 (V I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VI) 又はその塩と式 (V I I)



- 5 〔式中、 L^3 は式 (IV) の L^2 と同意義を、また他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) 又はその塩を製造することができる。

- 10 本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としてはアルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類 (例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等)、エステル類 (例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、ハロゲン化炭
- 15 化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン等)、炭化水素類 (例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホス
- 20 ホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエ

トキシド、カリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等の3級アミンが用いられる。

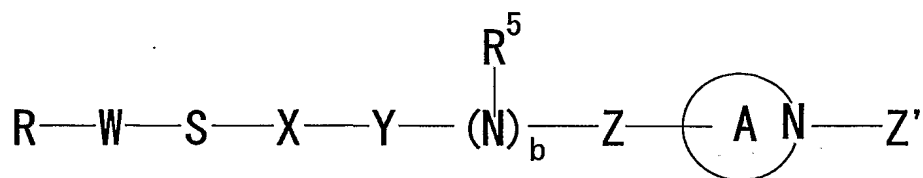
反応は化合物(VI)に対して化合物(VII)を0.5~10当量、好ましくは0.8~3当量を用いる。

反応温度は-30~250℃、好ましくは-10~150℃である。

反応時間は化合物(VI)又は(VII)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

方法D

式(Ia)



[式中、記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(Ia)又はその塩を酸化して、化合物(I)を製造することができる。

本酸化反応は酸化剤の存在下に行われる。ここで酸化剤としては、酸素、過酸化水素、例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、例えば過塩素酸リチウム、過塩素酸銀、過塩素酸テトラブチルアンモニウム等の過塩素酸塩、例えば過ヨウ素酸ナトリウム等の過ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸、二酸化マンガ、四酢酸鉛、例えば過マンガ酸カリウム等の過マンガ酸塩、例えばヨウ

素、臭素、塩素等のハロゲン、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、クロラミンT等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等）、カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行なうこともできる。そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基が用いられる。

反応は化合物（I a）に対して酸化剤は0.1～20当量、好ましくは約0.4～10当量、塩基は0.1～20当量、好ましくは0.4～10当量が用いられる。

また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物（I a）に対して0.1～20当量、

好ましくは0.5～10当量である。

反応温度は約－10℃～約250℃、好ましくは約－5℃～約150℃である。

反応時間は化合物(Ia)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約50時間、好ましくは約5分間～約24時間である。

5

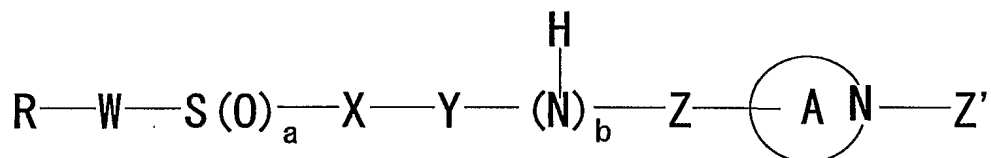
方法E

式(VIII) R^5-L^4

[式中、 L^4 は脱離基(例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいアールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等)または水酸基で、遊離カルボン酸、その塩(無機塩、有機塩等)あるいはその反応性誘導体(例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等)を形成する基等)を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(VIII)と式(Ib)

10

15



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(Ib)を反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

20

本法は化合物(Ib)又はその塩と遊離酸(VIII)又はその塩(無機塩、有機塩等)あるいはその反応性誘導体(例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等)とを反応させることにより行われる。化合物(Ib)の塩としては、前記した化合物(I)と酸付加塩を形成する酸として述べたものの酸付加塩が挙げられる。

25

化合物(VIII)に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩等)等が、有

機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N, N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノC₁ - 4 アルキル炭酸混合酸無水物（例えば遊離酸（VIII）とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、C₁ - 6 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸（VIII）と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、C₇ - 11 芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸（VIII）と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（例えば遊離酸（VIII）とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC₁ - 6 アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、C₁ - 6 アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、C₁ - 6 アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル（例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシニミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリド

ンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環は $C_1 - 6$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 $C_1 - 6$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、 $C_1 - 6$ アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例、カルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）、DMTMM等）の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

反応は化合物（VIII）に対して化合物（Ib）0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

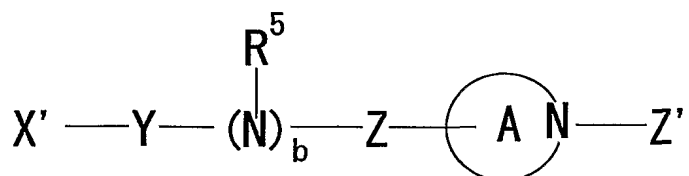
反応温度は $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ である。

反応時間は化合物（VIII）又は（Ib）の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

方法F

式（IX） $R-W-S(O)_a-M$

〔式中、Mは水素原子、水酸基、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（X）



〔式中、X'はアルケニルまたはアルキニル（好ましくは、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニル）、あるいは脱離基（例、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭

素、ヨウ素等)、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
 スルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、
 トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいアリー
 スルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニル
 オキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等)または水酸基など)を有するアル
 キル(好ましくは、 C_{1-8} アルキル)を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]
 で表わされる化合物(Ib)を反応させることにより化合物(I)を製造すること
 ができる。

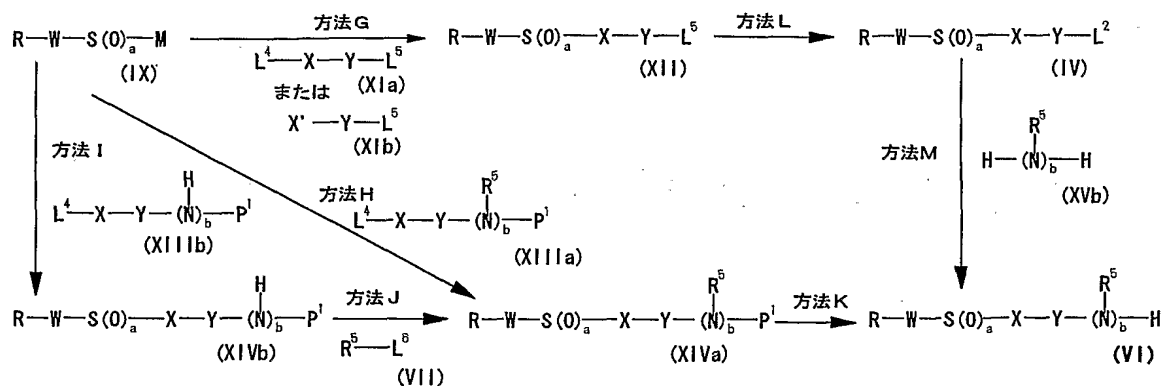
本法は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基の存在下に行われる。このよう
 な溶媒、塩基としては前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

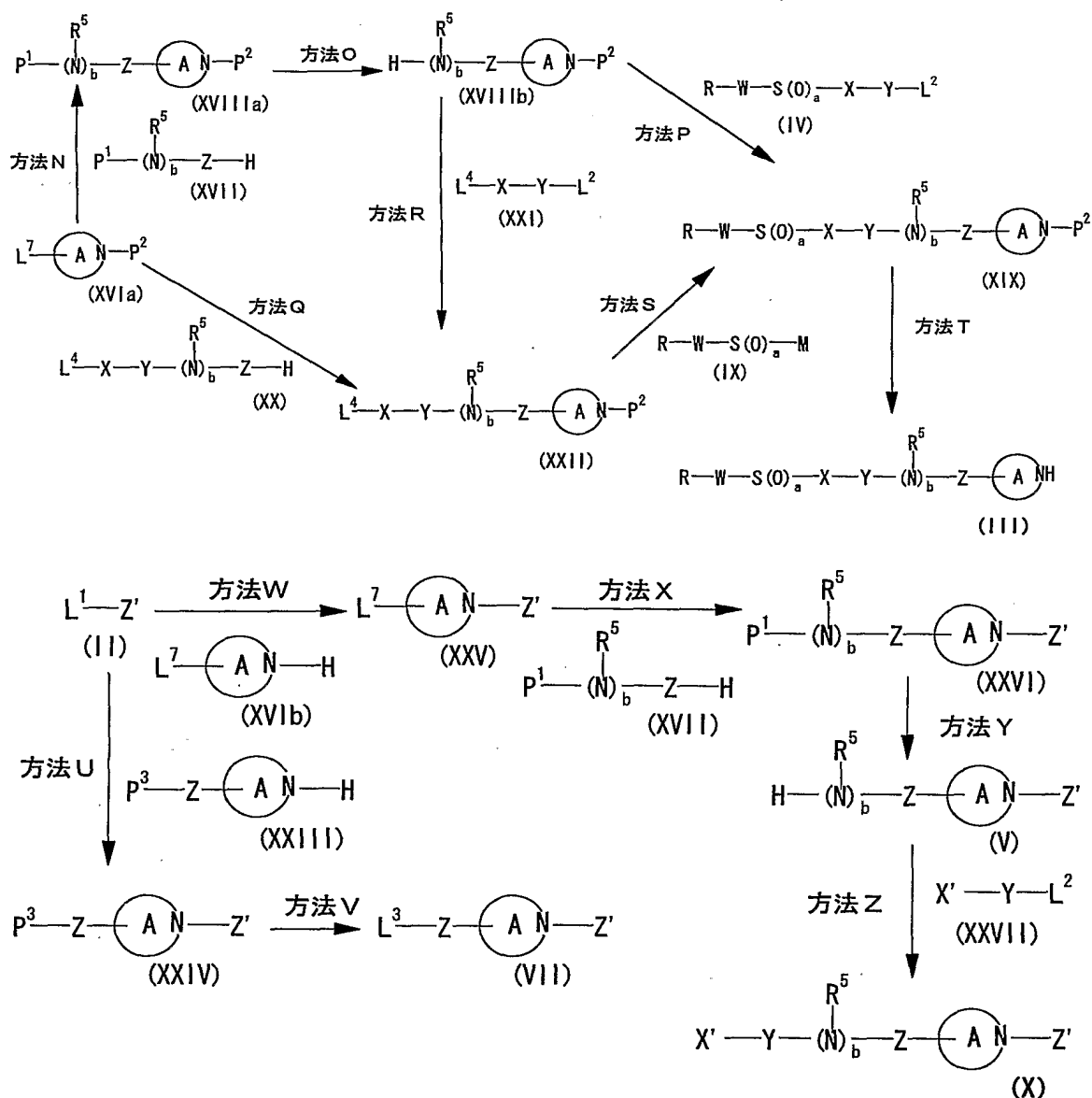
反応は化合物(IX)に対して化合物(X) 0.5~3当量、好ましくは0.8~2
 当量である。

反応温度は-50~150℃、好ましくは-20~120℃である。

反応時間は化合物(IX)又は(X)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等
 により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ない
 し約24時間である。

上記各反応で用いる原料化合物(III)、(VI)および(X)は、例えば、
 以下の方法により合成することができる。





方法G

5

式 (IX) $R-W-S(O)_a-M$

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IX) 又はその塩と、

式 (XIa) $L^4-X-Y-L^5$ または 式 (XIb) $X'-Y-L^5$

〔式中、 L^5 は水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ等) または C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルコキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等) を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕

10

で表わされる化合物 (XIa) または化合物 (XIb) 又はそれらの塩とを反応させて、



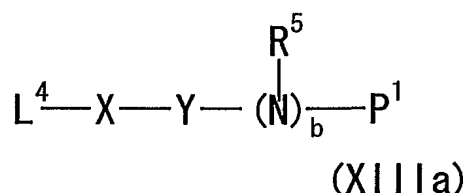
[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (XII) を製造する。
必要に応じ、生成物を酸化してイオウ原子の酸化数を増すことができる。

本反応は化合物 (XIa) の脱離基 L^4 を置換、または化合物 (XIb) の炭素原子間
5 多重結合への付加反応であり、かかる反応における反応条件、反応溶媒、反応時
間等は方法Aにおける化合物 (II) と化合物 (III) との反応で説明された反応
条件、反応溶媒等又はそれに準ずる方法によって行われる。イオウ原子の酸化反
応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Dにおける化合物 (Ia) の酸
化反応で説明された酸化剤、反応条件、反応溶媒等又はそれに準ずる方法によっ
10 て行われる。

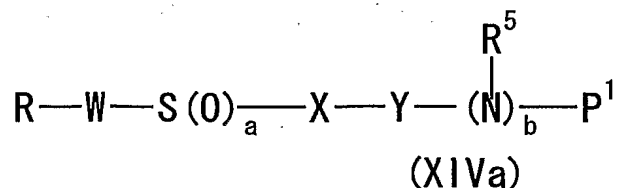
方法H



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (IX) 又はその塩と、
15 式 (XIIIa)



[式中、 P^1 はアミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表さ
れる化合物 (XIIIa) 又はその塩と反応させて、式 (XIVa)



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (XIVa) を製造する。

前記式 (XIIIa) および (XIVa) 中、 P^1 で示される保護基としては、例えばテ
20 イ、ダブル、グリーンら、”プロテクティブ グループ イン オーガニック シ
ンセシス”、1991、ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク (T. W.

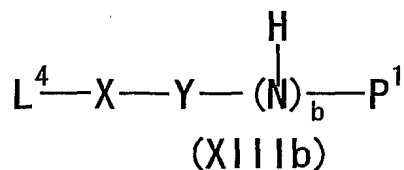
Green et al. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. New York) などに記載の保護基が挙げられ、例えばC₁₋₈アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等）、C₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C₇₋₁₅アラ
 5 ラルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、(1-ナフチル)メトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル等）、アリルオキシカルボニル、C₆₋₁₀アリールカルボニル（例、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等）、C₇₋₁₉アラ
 10 ルキル（例、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル等）、C₁₋₆アルキル-スルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、C₆₋₁₀アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が用いられる。これらの基はそれぞれ1ないし3個のC₁₋₄アル
 キル、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、1ないし3個のニトロ基、1ないし3個のシアノ基で置換されていてもよい。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Gにおける化合物
 15 (IX) と化合物 (XIIa) または化合物 (XIIb) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

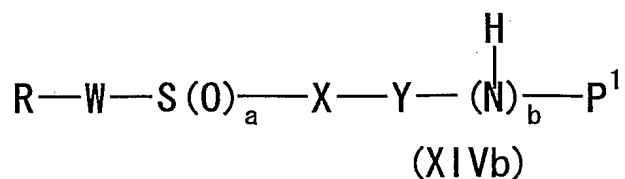
方法 I

式 (IX) $R-W-S(O)_a-M$

20 [式中、記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (IX) 又はその塩と、式 (XIIIb)



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (XIIIb) 又はその塩を反応させることにより式 (XIVb)

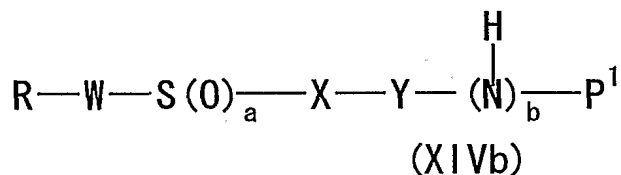


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIVb) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Gにおける化合物 (IX) と化合物 (XIIa) または化合物 (XIIb) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

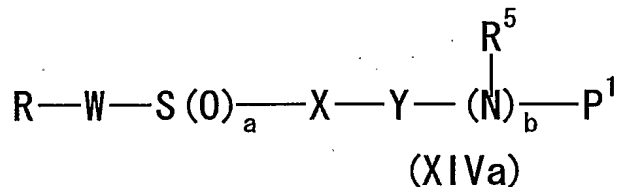
方法J

式 (XIVb)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIVb) 又はその塩と、
式 (VIII) R^5-L^6

〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (VIII) 又はその塩を反応させることにより式 (XIVa)

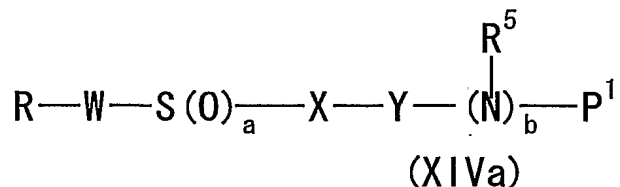


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIVa) 又はその塩を製造することができる。

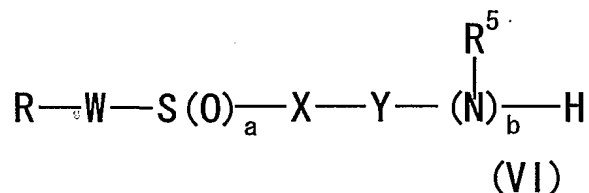
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Eにおける化合物 (Ib) と化合物 (VIII) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法K

式 (XIVa)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIVa) 又はその塩のアミノ基の保護基を除去することにより式 (VI)



- 5 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (IV) 又はその塩を製造することができる。

アミノ基の保護基の除去方法としては、例えばティ. ダブル. グリーンら、”プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス”、1991、ウイリーアンド サンズ、インク、ニューヨーク (T. W. Green et al. “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc. New York) などに記載の方法またはそれに準じた方法によって行うことができる。例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

方法L式 (XII) $\text{R}-\text{W}-\text{S}(\text{O})_a-\text{X}-\text{Y}-\text{L}^5$

- 15 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XII) 又はその塩の脱離基 L^5 を他の脱離基 L^2 に変換することにより、また所望により、この脱離基変換反応の前または後にイオウ原子を酸化することにより式 (IV) $\text{R}-\text{S}(\text{O})_a-\text{X}-\text{Y}-\text{L}^2$

- 20 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (IV) 又はその塩を製造することができる。

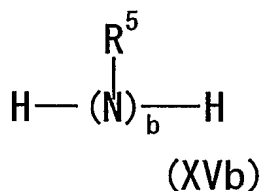
本脱離基変換は酸加水分解 (例、塩酸、臭化水素酸、硫酸等を用いる)、アル

- カリ加水分解（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を用いる）、ハロゲン化（例、塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン、オキシ臭化リン等を用いる）、 C_{1-6} アルキルスルホニル化（例、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホニル等を用いる）またはアリールスルホニル化（例、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化p-ブロモベンゼンスルホニル等を塩基（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等）存在下または非存在下に用いる）等の反応により行われる。なお、反応溶媒、反応時間、反応温度、反応時間は方法Aで説明された反応溶媒、反応時間、反応温度、反応時間又はそれに準ずる方法によって行われる。

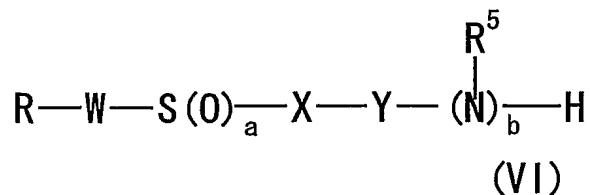
方法M

- 15 式 (IV) $R-W-S(O)_a-X-Y-L^2$

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) 又はその塩と、
式 (XVb)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVb) 又はその塩を反応させることにより式 (VI)

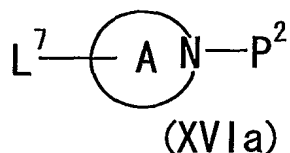


- 20 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (VI) 又はその塩を製造することができる。

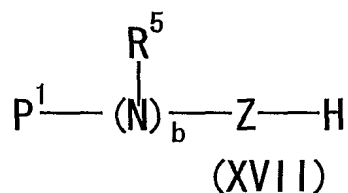
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法N

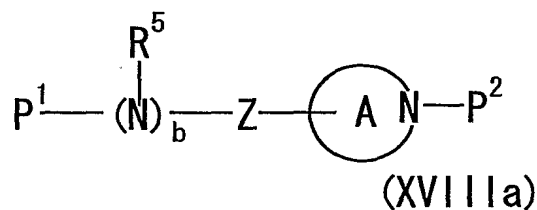
5 式 (XVIa)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVIa) 又はその塩と、式 (XVII)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVII) 又はその塩を反応させることにより式 (XVIIIa)

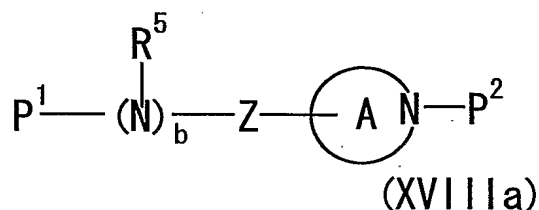


10 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XVIIIa) 又はその塩を製造することができる。

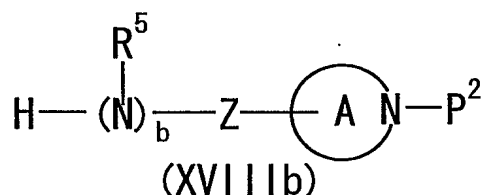
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

15 方法O

式 (XVIIIa)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVIa) 又はその塩のアミノ基の保護基を除去することにより式 (XVIIIb)

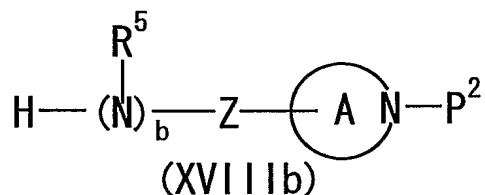


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XVIIIb) 又はその塩を製造することができる。

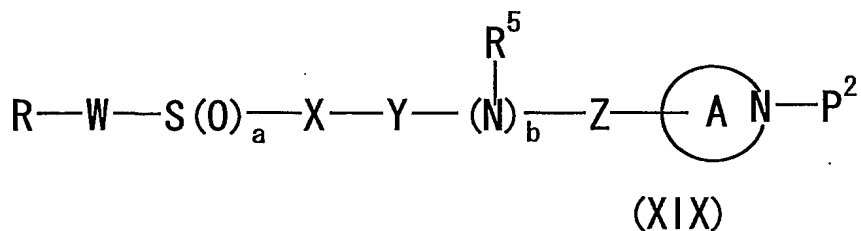
- 5 本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Kにおける化合物 (XIVa) の脱保護反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法P

式 (XVIIIb)



- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVIIIb) 又はその塩と、式 (IV) $R-W-S(O)_a-X-Y-L^2$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) 又はその塩を反応させることにより式 (XIX)

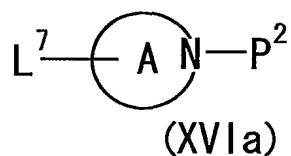


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIX) 又はその塩を製造することができる。

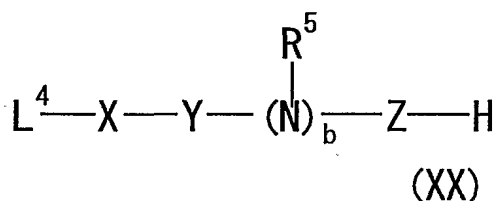
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法Q

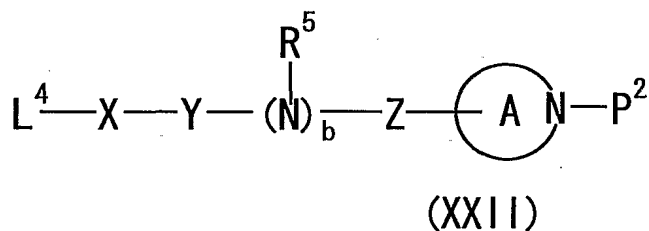
式 (XVIa)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVIa) 又はその塩と、式 (XX)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XX) 又はその塩を反応させることにより式 (XXII)

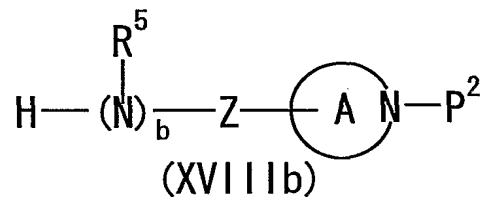


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XXII) 又はその塩を製造することができる。

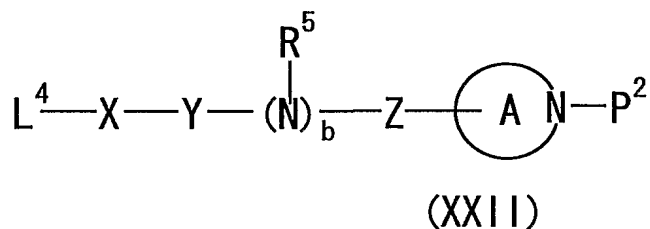
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Nにおける化合物 (XVIa) と化合物 (XVII) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法R

式 (XVIIIb)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVIIIb) 又はその塩と、式 (XXI) $\text{L}^4 - \text{X} - \text{Y} - \text{L}^2$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXI) 又はその塩を反応させることにより式 (XXII)

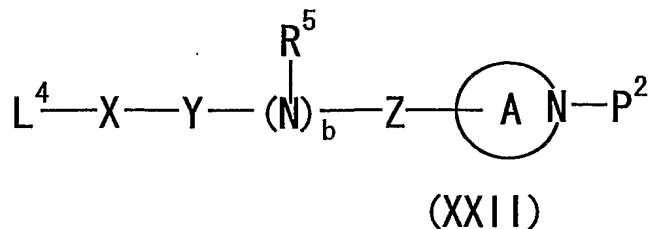


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XXII) 又はその塩を製造することができる。

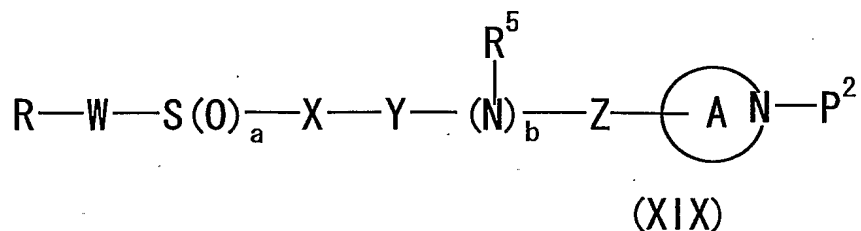
・ 本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法S

式 (XXII)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XXII) 又はその塩と、式 (IX) $\text{R} - \text{W} - \text{S}(\text{O})_a - \text{M}$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IX) 又はその塩を反応させることにより式 (XIX)



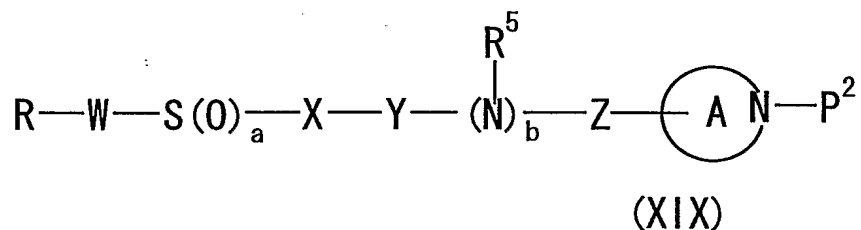
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIX) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Fにおける化合物 (IX) と化合物 (X) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

5

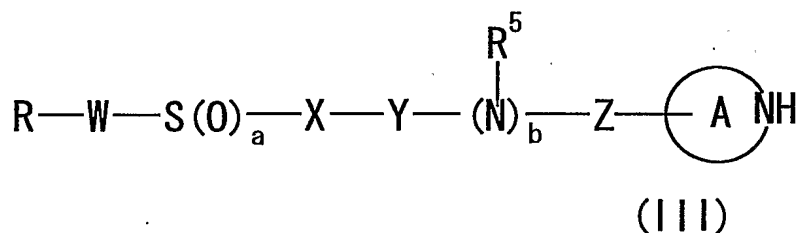
方法T

式 (XIX)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIX) 又はその塩の環A内窒素原子上の保護基を除去することにより式 (III)

10



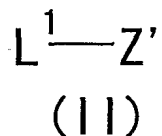
〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (III) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Kにおける化合物 (XIVa) の脱保護反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行

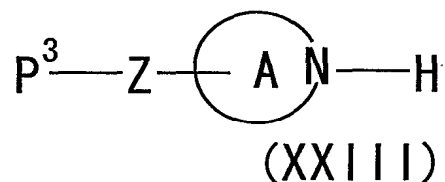
われる。

方法U

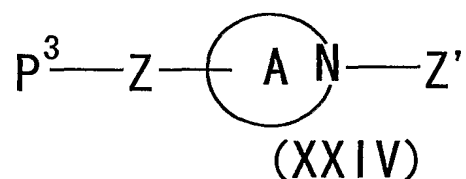
式 (II)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) 又はそれらの塩
5 を式 (XXIII)



〔式中、 P^3 は水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシル (例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ等) またはベンジルオキシ等を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXIII) 又はその塩を反応させることにより式
(XXIV)



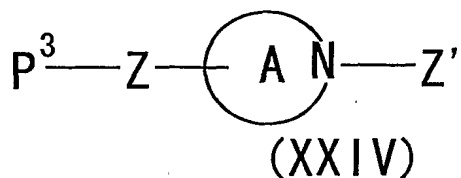
10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXIV) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Aにおける化合物 (II) と化合物 (III) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

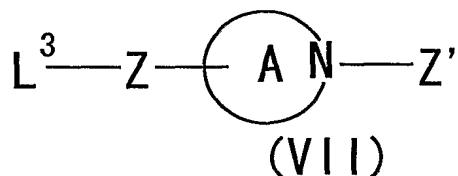
15

方法V

式 (XXIV)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXIV) 又はその塩の保護基 P^3 を脱離基 L^3 に変換することにより式 (VII)

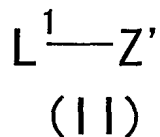


〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (VII) 又はその塩を製造することができる。

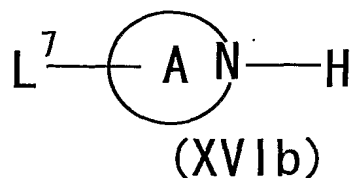
- 5 本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法 L における化合物 (XII) から化合物 (IV) への変換反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法W

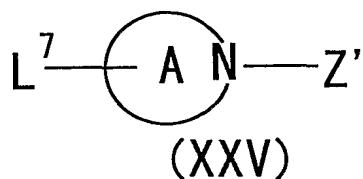
式 (II)



- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (III) 又はそれらの塩を式 (XVIb)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVIb) 又はその塩を反応させることにより式 (XXV)

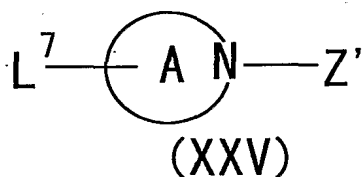


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXV) 又はその塩を製造することができる。

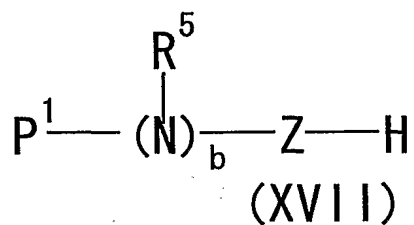
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Aにおける化合物 (II) と化合物 (III) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法X

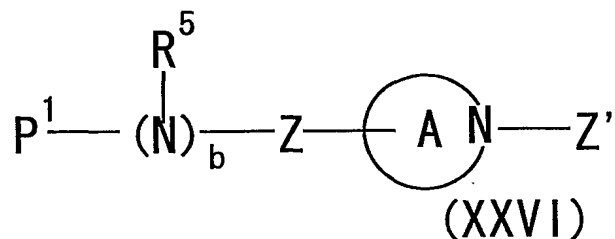
式 (XXV)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXV) 又はそれらの塩を式 (XVII)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVII) 又はその塩を反応させることにより式 (XXVI)

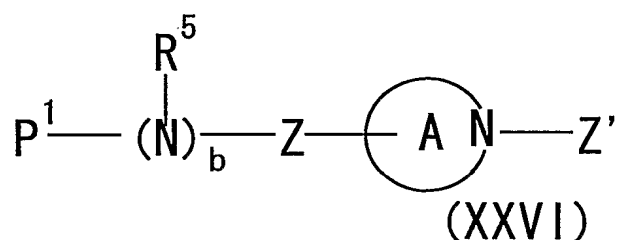


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXVI) 又はその塩を製造することができる。

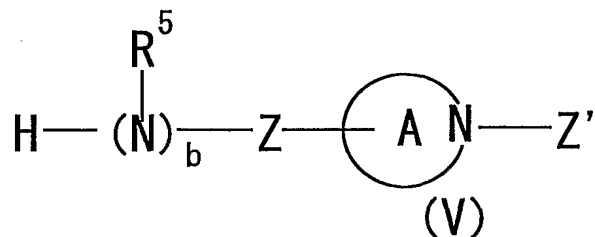
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Nにおける化合物 (XVIa) と化合物 (XVII) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法Y

式 (XXVI)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXVI) 又はその塩のアミノ基の保護基を除去することにより式 (V)

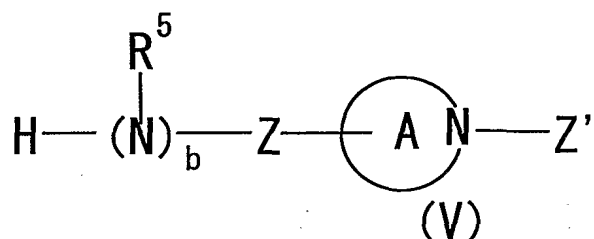


10 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はその塩を製造することができる。

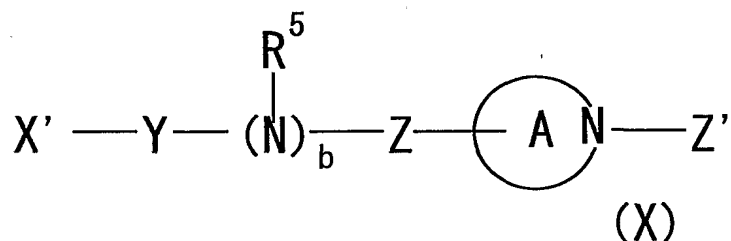
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Kにおける化合物 (XIVa) の脱保護反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

15 方法Z

式 (V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (V) 又はそれらの塩を式 (XXVII) $\text{X}' - \text{Y} - \text{L}^2$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXVII) 又はその塩を反応させることにより式 (X)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

上述の製造方法AないしZにおいて用いられた原料化合物 (II) は、例えばエー. ワイスバーガー、"ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック カンパウンズ 14 パート 2" 1961年、インターナショナル パブリッシャー、インク、ニューヨーク (A. Weissberger, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds. 14 Part 2", 1961, Interscience Publishers, Inc., New York) またはエー. ワイスバーガー、イー. シー. テイラー、"ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック カンパウンズ 14 パート 2" 1974年、ジョン・ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク (A. Weissberger, E. C. Taylor, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds. 14 Part 2", 1974, John Wiley & Sons, New York) 等に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。また、他の原料化合物 (VIII)、(IX)、(XIa)、(XIb)、

(XIIIa)、(XIIIb)、(XVb)、(XVII)、(XX)、(XXI) および (XXIII) は自公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

前記反応で用いられる合成中間体のなかでも、3-(6-ハロゲノ-2-ナフチル)スルホンプロピオン酸、そのエステル、アミド又は塩〔好ましくは、3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホンプロピオン酸、そのエステル、アミド又は塩〕は、新規化合物であり、化合物 (I) を合成するのに有利に用いられる。

ここで、塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよいが、例えば、化合物 (I) で用いられる塩と同様なものなどが挙げられる。

エステルとしては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよいが、例えば、エステルとしては例えば (1) メチル、エチル、tert-ブチル等の低級アルキル $C_1 - 6$ エステル類、(2) 有機リン酸エステル (例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等)、(3) p-ニトロフェニルエステル、(4) 2,4-ジニトロフェニルエステル、(5) シアノメチルエステル、(6) ペンタクロロフェニルエステル、(7) N-ヒドロキシサクシニミドエステル、(8) N-ヒドロキシフタルイミドエステル、(9) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、(10) 6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、(11) 1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル、(12) チオエステル〔例えば、芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環は $C_1 - 6$ アルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、 $C_1 - 6$ アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素等)、 $C_1 - 6$ アルキルチオ (例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等) 等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等〕などが挙げられる。

アミドとしては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよい

が、例えば、含窒素複素環化合物とのアミド（例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は C_{1-6} アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 C_{1-6} アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、 C_{1-6} アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）などが挙げられる。

3-(6-ハロゲノ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、アミド又は塩は、酸ハライド、混合酸無水物などに誘導された後に、化合物（I）を合成するための反応に用いられてもよく、酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、混合酸無水物としてはモノ C_{1-4} アルキル炭酸混合酸無水物（例えば、モノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、 C_{1-6} 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば、酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、 C_{7-11} 芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば、安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（I）は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物（I）の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物（I）に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物（I）に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造すること

もできる。

また、化合物 (I) 又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

- 5 本発明の化合物 (I) 又はその塩は、低毒性で安全であり、F X a を阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、例えば、心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、炎症、癌など、ならびに次のような疾患の
10 予防又は治療に有用であり、中でも心房細動等の心原性塞栓や頸動脈等の動脈硬化病変由来の塞栓による脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳：

- 15 脳塞栓、心房細動による脳梗塞、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作 (TIA)、混合痴呆、脳血管性／多発梗塞痴呆、

心臓：

- 20 急性冠動脈疾患、急性心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、心筋梗塞の予後改善・二次発症予防、不安定狭心症、狭心症、ステント留置又は P T C A（経皮的冠動脈内血管形成術）施行及びアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞及び狭窄、

末梢：

- 25 深部静脈血栓症、深部静脈血栓症の発症予防・二次発症予防、慢性動脈閉塞症、末梢血管疾患、成人性呼吸促迫症候群、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、I g A 腎症等）、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、

その他：

透析による血小板減少、大手術時の血小板減少、動脈硬化、癌転移、全身性炎症反応症候群 (S I R S) 又は膵炎及び癌患者で発症する播種性血管内凝固症候群 (D I C)、うっ血性慢性心不全、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護又は機

能改善、ショック又はDICの進行によって生じる各種臓器不全（例えば肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止。

5 本発明の化合物（I）又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物（I）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、10 例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

15 本発明製剤中の化合物（I）又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

化合物（I）又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において20 通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（I）又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合25 には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

5 結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

10 甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

15 懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

20 更に、化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

25 化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は有効成分（化合物 (I) 又はその塩）として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300mg、さら好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物 (I) 又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤

(例えば注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.01～約50mg、より好ましくは約0.01～約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。

5 注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォoresis経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物

(I) 又はその塩を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液(例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール(例えばエタノール)、ポリアルコール(例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルベート80、HCO-50)などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、

10 溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど)などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、

15 アンプルに充填される。

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤(例、TPA、ウロキナーゼ等)、アルツハイマー治療薬(例えばアバン、カラン等)、コレステロール治療薬(例、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬等)、TG低下薬(例、クロフィブラート等)、AII拮抗薬(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン等)、抗血小板薬(例、クロピドグレル、アブシキシマブ、アスピリン等)、Ca拮抗薬(例、カルスロット、アムロジピン等)、ACE阻害薬

20 (例、エナラプリル、カプトプリル等)、 β 遮断薬(例、メトプロロール、カルベジロール等)、抗不整脈薬(例、プロカインアミド等)等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適量配合して使用することができる。

本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

5

10

15

20

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカNH-DM1020 (100ないし200メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型または300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において () 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

25

s	: シングレット (singlet)
d	: ダブルレット (doublet)
t	: トリプレット (triplet)
q	: クワルテット (quartet)
dd	: ダブル ダブルレット (double doublet)
m	: マルチプレット (multiplet)
br	: ブロード (broad)
brs	: ブロード シングレット (broad singlet)
J	: カップリング定数 (coupling constant)

WSC : 水溶性カルボジイミド

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

5 HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

実施例 1

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]メチル]プロパンアミド

10 1a) N-メチル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸(1.03 g)と塩化チオニル(6 ml)の混合物を30分間還流後、減圧濃縮した。残留物をTHF(50 ml)にけん濁し、メチルアミン塩酸塩(0.41 g)とトリエチルアミン(3.1 ml)を加えた。反応液を室温で14時間かきまぜた。沈澱物をろ去し、ろ液を減圧濃縮、残留物をカラム精製(塩基性シリカゲル、酢酸エチル/メタノール = 5/1)後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して題記化合物を淡褐色固体(0.70 g, 64%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.69-2.05 (4H, m), 2.26-2.39 (1H, m), 2.83 (3H, d, J = 4.4), 2.82-2.96 (3H, m), 3.92 (2H, dm, J = 13.2), 5.66 (1H, br s), 6.66 (2H, d, J = 6.1), 8.25 (2H, d, J = 6.1).

20 1b) 4-[4-(N-メチルアミノ)メチル-1-ピペリジル]ピリジン

水素化アルミニウムリチウム(LAH)(0.13 g)のTHF(12 ml)けん濁液へ実施例1b)で得たN-メチル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキサミド(0.50 g)を加え、アルゴン雰囲気下、5時間還流した。反応液に水(0.54 ml)と6N水酸化ナトリウム水溶液(0.07 ml)を加えた。沈澱物をろ去し、ろ液を減圧濃縮、残留物をカラム精製(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール = 20/1)後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して題記化合物を褐色油状物(0.29 g, 62%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.18-1.38 (2H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.49 (2H, d, J = 6.6), 2.84 (2H, dt, J = 2.4 and 12.8), 3.89 (2H, dm, J = 12.8), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 8.24 (2H, d, J = 6.6).

1c) 塩化6-クロロナフタレン-2-スルホニル

6-アミノナフタレン-2-スルホン酸(44.6 g)の水(200 ml)けん濁液へ炭酸ナトリウム(11.1 g)を加え、得られた溶液を氷冷した。濃塩酸(43 ml)をゆっくり加え、引き続き亜硝酸ナトリウム(16.6 g)の水溶液(100 ml)を5℃以下で30分かけて滴下した。反応液を0-5℃で1時間かきまぜた後、淡橙色沈澱物をろ取した。得た固体を氷冷した塩化第一銅(23.8 g)の28%塩酸(100 ml)に加え、室温で1時間、さらに60℃で30分間かきまぜた。反応液を0℃に冷却後、50%水酸化カリウム(50 g)水溶液でpH1-2に調節した。析出物をろ取、熱水(約200 ml)にけん濁した。50%水酸化カリウム水溶液でアルカリにし、不溶物をろ取、乾燥して固体(16.8 g)を得た。さらに、ろ液を減圧濃縮して固体(19.7 g)を得た。

得られた固体を五塩化リン(74 g)とともに100-110℃に4時間加熱した。室温に冷却し、氷(40 g)を加え、沈澱物をろ取し、カラム精製(シリカゲル、クロロホルム／ヘキサン = 1/3)して、題記化合物(12.1 g, 23%)を得た。NMR (CDMCl₃) δ : 7.66 (1H, dd, J = 2.1 and 8.7), 7.97-8.07 (4H, m), 8.59 (1H, s).

1d) 6-クロロ-2-メルカプトナフタレン

LAH(7.07 g)のTHF(130 ml)けん濁液へ実施例1c)で得た塩化6-クロロナフタレン-2-スルホニル(20.2 g)のTHF(130 ml)溶液を還流下滴下した後、さらに1時間還流を続けた。反応液へ酢酸エチル(50 ml)を滴下、続いて2N塩酸(360 ml)を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をそのままシリカゲルカラムに付し精製して、題記化合物(13.1 g, 88%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.60 (1H, s), 7.34-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.68-7.81 (2H, m).

1e) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピオン酸

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.20 g)と1N水酸化ナトリウム(1.1 ml)のメタノール(15 ml)溶液へ3-ブロモプロピオン酸メチル(0.12 ml)を加え室温で1時間かきまぜた後、1N水酸化ナトリウム水溶液(2.2 ml)を追加して22時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈、1N塩酸で酸性にした。沈澱物をろ取し、シリカゲルカラムにより精製して題記化合物(0.14 g, 52%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.72 (2H, t, J = 7.3), 3.26 (2H, t, J = 7.3), 7.40-7.49 (2H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.80 (2H, m).

1f) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸

実施例1e)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピオン酸(0.14 g)のメタノール(10 ml)溶液へメタクロロ過安息香酸(mCPBA)(0.20 g)を加え室温で5時間かきまぜた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製して、題記化合物(0.11 g, 69%)を得た。NMR (CDCl₃ + two drops of DMSO-d₆) δ : 2.67 (2H, t, J = 7.7), 3.51 (2H, t, J = 7.7), 7.85 (1H, dd, J = 1.9 and 8.7), 7.86-8.01 (4H, m), 8.46 (1H, s).

1g) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]メチル]プロパンアミド

実施例1f)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.11 g)と塩化チオニル(1 ml)の混合物を30分間還流後、減圧濃縮した。残留物をTHF(3 ml)に溶解し、実施例1b)で得た4-[4-(N-メチルアミノ)メチルピペリジル]ピリジン(76 mg)とトリエチルアミン(56 ml)のTHF(2 ml)溶液へ氷冷下を加えた。反応液を室温で3時間かきまぜた後、減圧濃縮し、残留物を飽和食塩水で希釈、THFで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラムにより精製して、題記化合物を淡黄色無晶形(20 mg, 11%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.35 (2H, m), 1.62-1.90 (3H, m), 2.71-2.93 (4H, m), 3.04 (3H, s, Me), 3.18-3.24 (2H, m), 3.57 (2H, t, J = 7.5), 3.80-3.93 (2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.94-7.97 (4H, m), 8.21-8.29 (2H, m), 8.48 (1H, s). IR (KBr): 1640, 1597, 1310, 1148, 1127 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₅H₂₈N₃O₃SClとして

計算値 (%) : C, 61.78; H, 5.81; N, 8.65

実測値 (%) : C, 61.63; H, 6.09; N, 8.59

実施例2

N-[2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]エチル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド2a) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエタノール

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.14 g)と1N水酸化ナトリウム(0.84 ml)のメタノール(10 ml)溶液へ2-ブロモエタノール(0.60 ml)を加え室温で2時間かきまぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈した。析出した沈澱をろ取、乾燥して題記化合物(163 mg, 98%)を得た。NMR (CDCl₃) δ :

5 2.02 (1H, t, J = 6.2), 3.22 (2H, t, J = 6.0), 3.80 (2H, q-like, J = 6.0), 7.39-7.51 (2H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m).

2b) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエタノール

10 実施例2a)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエタノール(160 mg)のメタノール(5 ml)-THF(10 ml)溶液へ氷冷下mCPBA(0.28 g)を加え室温で3時間かきまぜた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムにより精製して、題記化合物を無色固体(0.15 g, 82%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :

2.71 (1H, t, J = 6.5), 3.43 (2H, t, J = 5.4), 4.50 (2H, q-like, J = 5.4), 7.61 (1H, dd, J = 2.1 and 8.7), 7.89-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, s).

15 2c) 6-クロロ-2-(2-クロロエチル)スルホニルナフタレン

実施例2b)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエタノール(0.15 g)、塩化チオニル(0.16 ml)とDMF(触媒量)のクロロホルム(3 ml)溶液を3時間還流した後、減圧濃縮した。残留物をイソプロピルエーテルで洗浄して、題記化合物(0.14 g, 90%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.57-3.64 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.9 and 8.9), 7.92-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

20

2d) N-[2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]エチル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例1a)で得たN-メチル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキサミド(110 mg)のDMF(2 ml)溶液へ氷冷下水素化ナトリウム(60%油性; 22 mg)を加え、室温で1時間かきまぜた後、実施例2c)で得た6-クロロ-2-(2-クロロエチル)スルホニルナフタレン(144 mg)を0°Cで加え、室温で4時間かきまぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色無晶形(4.9 mg, 2%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.71-1.82 (4H, m), 2.58-2.73 (1H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.22 (3H, s, NMe), 3.47 (2H, t, J = 6.5), 3.79 (2H, t,

25

J = 6.5), 3.88 (2H, dm, J = 13.2), 6.64 (2H, d, J = 6.5), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.90-7.97 (4H, m), 8.25 (2H, d, J = 6.5), 8.46 (1H, s).

元素分析 $C_{24}H_{26}N_3O_3 \cdot SCl \cdot 0.7H_2O$ として

計算値 (%) ; C, 59.48; H, 5.70; N, 8.67

5 実測値 (%) ; C, 59.47; H, 5.68; N, 8.53

実施例3

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

3a) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

10

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.58 g)のメタノール(50ml)けん濁液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(0.87g)を加えた後、N-(3-クロロプロピル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(Vedejs, E., Stults, S., J. Org. Chem., 1988, 53, 2226)(0.75 g)を加え40℃で10時間さらに65℃で8時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色油状物(1.0 g, 91%)として得た。NMR(CDCl₃) δ :

15

1.45(9H, s), 1.89 (2H, tt, J = 6.9 and 7.3), 2.84 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 7.3), 3.37 (2H, t, J = 6.9), 7.35-7.46 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.69 (2H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.0).

20

3b) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例3a)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.5 g)のトルエン(10 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2 ml)を加え30分間かき混ぜた。反応液にトルエンを加え減圧下に濃縮乾固した。残留物にジクロロメタン(20 ml)とトリエチルアミン(4 ml)を加えた後、1-(4-ピリジル)-4-ピペラジンカルボニルクロリド塩酸塩(0.26 g)を加え15時間かき混ぜた。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、水、重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮、残留物を塩基性シリカゲルカラ

25

ムで精製後、酢酸エチル／エーテルより結晶化して題記化合物 (36mg, 19%) を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.58-2.10 (5H, m), 2.59-3.10 (9H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.5), 3.70-4.00 (2H, m), 6.55-6.70 (2H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.60-7.80 (4H, m), 8.25 (2H, d, J = 6.2).

- 5 元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃OSとして
 計算値 (%) : C, 66.13; H, 6.14; N, 9.19
 実測値 (%) : C, 65.99; H, 6.14; N, 9.19

実施例4

- 10 N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルフィニルプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

- 15 実施例3b) で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド (90 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に氷冷下1N-塩酸 (0.5 ml) を加えた後、mCPBA (38 mg) を加え1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮、残留物を塩化メチレンに溶解、塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末固体 (50 mg, 47%) として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.25 (6H, m), 2.60-3.05 (5H, m), 3.08 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.75-4.00 (2H, m), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.50-7.65 (2H, m), 7.80-7.98 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.2 (2H, d, J = 6.6).

- 20 元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃O₂S·0.75H₂Oとして
 計算値 (%) : C, 62.10; H, 6.15; N, 8.69
 実測値 (%) : C, 62.36; H, 6.08; N, 8.54

実施例5

- 25 N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

5a) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例3a) で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル (0.5 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にmCPBA (0.52 g) を加え、室

温下に1時間かき混ぜた後、飽和重曹水で2回、さらにチオ硫酸ナトリウムで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮した。残留物にヘキサン/酢酸エチル(8:1)を加え結晶化を行い題記化合物を無色結晶(0.37 g, 69%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.10-3.22 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 6.8), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.88-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s). IR (KBr): 1694, 1395, 1312, 1146, 1132 cm⁻¹.

5b) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例5a)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.33 g)から実施例3b)と同様にして題記化合物を無色粉末固体(58 mg, 14%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.20 (5H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.09 (3H, s), 3.09-3.22 (2H, m), 3.40-3.65 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.55-7.68 (1H, m), 7.82-8.00 (4H, m), 8.24 (2H, d, J = 6.6), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃O₃S·0.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 61.55; H, 5.83; N, 8.61

実測値 (%) : C, 61.29; H, 5.85; N, 8.54

実施例6

N-[2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]エチル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

6a) N-(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチル

2-ブロモエチルアミン臭化水素塩(4.1 g)の水(25 ml)とアセトニトリル(25 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(25 ml)および二炭酸ジ-tert-ブチル(4.8 g)を加え15時間かき混ぜた。反応液を濃縮し残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出、希硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮して題記化合物を無色油状物(3.8 g, 85%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.40-3.60 (4H, m), 4.98 (1H, bs).

6b) N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエチル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例6a)で得たN-(2-ブロモエチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.18 g)から実施例3a)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.12 g, 69%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 3.15 (2H, t, J = 6.4), 3.30-3.45 (2H, m), 4.90 (1H, bs), 7.36-7.52 (2H, m), 7.62-7.80 (4H, m).

6c) N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例6b)で得たN-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.12 g)のDMF(5 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性; 0.17 g)を加え室温で1時間かき混ぜた。ついで、よう化メチル(0.15 g)を加え15時間かき混ぜた。反応液に氷水を加え酢酸エチルで抽出、希硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色油状物(0.08 g, 64%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.0), 3.38 (2H, t, J = 7.2), 7.36-7.52 (2H, m), 7.62-7.82 (4H, m).

6d) N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエチル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例6c)で得たN-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオエチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.19 g)のトルエン(5 ml)溶液へトリフルオル酢酸(1 ml)を加え1時間かき混ぜた。反応液にトルエンを加え減圧下に濃縮乾固した。残留物に塩化メチレン(20 ml)を加えジイソプロピルエチルアミン(0.47 ml)を加えた後、1-(4-ピリジニル)-4-ピペラジンカルボニルクロリド塩酸塩(0.21 g)を加え15時間かき混ぜた。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、水、重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去、残留物を酢酸エチルに溶解、塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末固体(0.23 g, 95%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44-2.00 (5H, m), 2.15-2.40 (1H, m), 2.58-2.98 (3H, m), 3.05-3.30 (4H, m), 3.45-3.98 (3H, m), 6.45-6.65 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.62-7.88 (4H, m), 8.23 (2H, d, J = 5.2).

元素分析値 C₂₄H₂₆ClN₃OS·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 64.20; H, 6.06; N, 9.36

実測値 (%) : C, 64.34; H, 6.04; N, 9.26

実施例7

N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン

5 カルボキサミド

7a) 4-ヒドロキシブチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-アミノ-1-ブタノール(2.7 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(16 ml)を加え、水冷下でかき混ぜながら二炭酸ジ-tert-ブチル(6.7 g)を滴下した。室温に戻し3時間かき混ぜた後、減圧濃縮、酢酸エチルで抽出、水、希硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して題記化合物を無色油状物(7.9g, 77%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, m), 1.5-1.68 (4H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.62-3.74 (2H, m).

7b) 4-ブロモブチルカルバミン酸 tert-ブチル

15 実施例7a)で得た4-ヒドロキシブチルカルバミン酸 tert-ブチル(1.89 g)およびトリフェニルホスフィン(3.15 g)の塩化メチレン(20 ml)溶液へ四臭化炭素(5 g)を一度に加え、さらに室温で2分間かき混ぜた。反応液に飽和重曹水を加え洗浄、飽和食塩水でさらに洗浄した。抽出液を濃縮、残留物をシリカゲルカラムにより精製して題記化合物を無色油状物(1.76 g, 70%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.50-2.00 (4H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 6.6).

7c) N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオブチル]カルバミン酸tert-ブチル

25 実施例7b)で得た4-ブロモブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.76 g)から実施例3a)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.74 g, 79%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.0), 3.05-3.20 (2H, m), 4.50 (1H, bs), 7.35-7.46 (2H, m), 7.60-7.74 (3H, m), 7.75 (1H, s).

7d) N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例7c)で得たN-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオブチル]カルバミン酸 tert-

ブチル(0.35 g)の酢酸エチル(50 ml)溶解へmCPBA(0.35 g)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、酢酸エチルで抽出、飽和重曹水で2回、さらにチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮し、残留物をヘキサン/酢酸エチルから結晶化して題記化合物を無色結晶(0.35 g, 92%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 1.48-1.90 (4H, m), 3.00-3.28 (4H, m), 4.54 (1H, bs), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.82-8.00 (4H, m), 8.46 (1H, s).

7e) N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例7d)で得たN-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.21 g)から実施例6d)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.2 g, 77%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-1.90 (8H, m), 2.15-2.36 (1H, m), 2.74-2.95 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.5), 3.27 (2H, t, J = 6.2), 3.76-3.95 (2H, m), 5.84 (1H, t, J = 5.7), 6.63 (1H, dd, J = 1.4 and 5.0), 7.59 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.82-8.00 (4H, m), 8.24 (2H, dd, J = 1.4 and 5.0), 8.45 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 61.78; H, 5.81; N, 8.65

実測値 (%) : C, 61.70; H, 5.76; N, 8.69

実施例 8

N-[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]ブチル-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

8a) N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例7d)で得たN-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.3 g)から実施例6c)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.14 g, 50%)として得た。

8b) N-[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]ブチル-N-メチル-1-(4-ピリジ

ル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例8a)で得たN-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.14 g)から実施例6d)と同様にして題記化合物を無色粉末固体(0.15 g, 88%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-1.90 (8H, m), 2.54-3.00 (3H, m), 3.02 (3H, s), 3.25 (2H, t, J = 7.5), 3.36 (2H, t, J = 6.4), 3.74-3.98 (2H, m), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.58 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.82-8.00 (4H, m), 8.25 (2H, d, J = 6.5), 8.45 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₃₀ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 62.54; H, 6.05; N, 8.40

実測値 (%) : C, 62.27; H, 6.05; N, 8.49

実施例9

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド9a) N-(3-ブロモプロピル)カルバミン酸tert-ブチル

3-ブロモプロピルアミン臭化水素塩(4.37 g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(4.37 g, 91%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.96-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, q, J = 6.6), 3.44 (2H, t, J = 6.4), 4.65 (1H, bs).

9b) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例9a)で得たN-(3-ブロモプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(0.18 g)から実施例3a)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.28 g, 69%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.78-1.96 (2H, m), 3.05 (2H, t, J = 7.2), 3.27 (2H, q, J = 6.6), 4.60 (1H, bs), 7.35-7.48 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.4), 7.68-7.80 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.2).

9c) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例9b)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピル]カルバミン酸tert-ブチル(1.1 g)から実施例7d)と同様にして題記化合物を無色結晶(1.07 g, 98%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 3.15-

3.35 (4H, m), 4.68 (1H, bs), 7.59 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.4), 7.85–8.00 (4H, m), 8.46 (1H, s).

9d) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例9c)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]カルバミン酸tert-ブチル(0.12 g)から実施例6d)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.13 g, 85%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.28–1.78 (5H, m), 2.15–2.40 (1H, m), 2.68–2.90 (2H, m), 2.98–3.18 (2H, m), 3.20–3.48 (3H, m), 3.78–3.98 (2H, m), 6.76 (2H, d, $J = 6.6$), 7.70–8.00 (3H, m), 8.05–8.35 (5H, m), 8.62 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 60.15; H, 5.64; N, 8.77

実測値 (%) : C, 60.11; H, 5.43; N, 8.57

15 実施例10

4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-1-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン]カルボニル]ピペリジン

10a) 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

- 20 4-ヒドロキシピペリジン(3.03 g)から実施例7a)と同様にして題記化合物を無色結晶(6.2 g, 定量)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.30–1.56 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.75–1.95 (2H, m), 2.95–3.14 (2H, m), 3.75–3.95 (3H, m).

10b) 4-ブロモ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

- 25 実施例10a)で得た4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(1.89 g)から実施例7b)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.89, 67%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.82–2.20 (4H, m), 3.22–3.40 (2H, m), 3.60–3.78 (2H, m), 4.25–4.42 (1H, m).

10c) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例1d)で得た6-クロル-2-メルカプトナフタレン(0.23 g)のアセトニトリル(10 ml)懸濁液へトリエチルアミン(0.6 ml)を加え5分間かき混ぜた後、実施例

10b) で得た4-ブromo-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.80 g)を加え80℃に保ち20時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込み、析出した結晶をろ取、水洗した後、酢酸エチルに溶解、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去、残留物をシリカゲルカラムで精製して得られた無色油状物をヘキサンより結晶化して題記化合物を無色結晶(0.38 g, 38%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.50-1.70 (2H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 2.86-3.06 (2H, m), 3.24-3.46 (1H, m), 3.90-4.06 (2H, m), 7.38-7.55 (2H, m), 7.66-7.76 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.2), 7.85 (1H, s).

10d) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-1-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]カルボニル]ピペリジン

実施例10c) で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.12 g)から実施例6d)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.13 g, 85%)として得た。NMR (CDCl₃+DCI) δ : 1.40-2.20 (8H, m), 2.90-3.48 (5H, m), 3.50-3.72 (1H, m), 4.00-4.40 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.6), 7.40-7.62 (2H, m), 7.75-7.92 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.09 (2H, d, J = 7.6).

元素分析値 C₂₆H₂₈ClN₃OS·0.6H₂Oとして

計算値 (%) : C, 65.49; H, 6.17; N, 8.83

実測値 (%) : C, 65.49; H, 6.26; N, 8.75

実施例11

20 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-1-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]カルボニル]ピペリジン

11a) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

実施例10c) で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.15 g)から実施例7d)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.15 g, 92%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 1.55-1.78 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 2.55-2.78 (2H, m), 3.02-3.20 (1H, m), 4.15-4.34 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.81-8.00 (4H, m), 8.43 (1H, s).

11b) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-1-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ

ル]カルボニル]ピペリジン

実施例11a)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(0.14 g)から実施例6d)と同様にして題記化合物を無色結晶(58 mg, 33%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38-1.80 (6H, m), 1.82-2.15 (2H, m), 2.40-3.62 (6H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.00-4.22 (2H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 6.71 (2H, d, J = 5.8), 7.64 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 8.52 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈ClN₃O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 61.59; H, 5.76; N, 8.29

実測値 (%) : C, 61.33; H, 5.83; N, 8.27

実施例12

1-[5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルペンタノイル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン12a) 5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル吉草酸エチル

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.4 g)のエタノール(20 ml)懸濁液へナトリウムエトキシド(0.41 g)および5-ブロモ吉草酸エチルを加え80°Cで16時間かき混ぜた。反応液を濃縮、水を加えpH 2として酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮乾固、残留物をエタノール(30 ml)に溶解し、濃硫酸0.3mlを加え3時間加熱還流してエステル化を行った。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液にmCPBA(0.85 g)を加え1時間室温でかき混ぜた。反応液を希重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固、残留物をシリカゲルカラムにより精製して題記化合物を無色結晶として(0.59 g, 83%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.0), 1.60-1.90 (4H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.5), 3.18 (2H, t-like), 4.08 (2H, q, J = 7.0), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.88-8.00 (4H, m), 8.46

12b) 5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル吉草酸

実施例12a)で得た5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル吉草酸エチル(0.59 g)

のメタノール(10 ml)溶液へ2N水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)を加え室温で3時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物に水を加え溶解した。3N塩酸でpH 2として析出した結晶をろ取、水洗した。この固体を酢酸エチルおよびTHFの混合溶媒に溶解、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮後、残留物を酢酸エチルとエーテルで結晶化して題記化合物を無色針状晶(0.47 g, 86%)として得た。NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.60-1.90 (4H, m), 2.28 (2H, t, J = 6.7), 3.19 (2H, t, J = 7.5), 5.10 (1H, bs), 7.59 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.82-8.00 (4H, m), 8.46 (1H, s).

12c) 1-[5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルペンタノイル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン

実施例12b)で得た5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル吉草酸(0.33 g)、HOBt(0.17 g)およびWSC(0.29 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液を1時間かき混ぜた後、4-ピリジルピペラジン(0.17 g)を加え室温で16時間かき混ぜた。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、水、重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、残留物を酢酸エチルより結晶化して題記化合物を無色結晶(0.42 g, 88%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.42-1.74 (4H, m), 2.20-2.42 (2H, m), 3.10-3.60 (10H, m), 6.80 (2H, d, J = 6.6), 7.71 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.97 (1H, dd, J = 1.4 and 8.8), 8.10-8.36 (5H, m), 8.62 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₆ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 61.07; H, 5.55; N, 8.80

実測値 (%) : C, 60.29; H, 5.53; N, 8.68

実施例13

1-[5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルペンタノイル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン

実施例12c)で得た1-[5-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルペンタノイル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン(0.15 g)のTHF(15 ml)懸濁液へ1Mジボラン-THF錯体(1 ml)を加え窒素気流下に3時間加熱還流した。3N塩酸を加え分解した後、飽和重曹水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。抽出液を濃縮、残留物をメタノール／ヘキサから結晶化して題記化合物 (11 mg, 24%) を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.60 (4H, m), 1.65-1.90 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.0), 2.48 (4H, t, J = 5.0), 3.10-3.35 (6H, m), 6.63 (2H, d, J = 6.0), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.26 (2H, bs), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₈ClN₃O₂S·1.75H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.88; H, 6.49; N, 8.58

実測値 (%) : C, 58.83; H, 6.30; N, 8.43

実施例14

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸メチル

14a) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニトロベンゼン
スルホンアミド

実施例9c)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]カルバミン酸tert-ブチル(0.77 g)のトルエン懸濁液へトリフルオロ酢酸(2 ml)を加え室温で2時間かき混ぜた。反応液にトルエンを加え2回濃縮乾固を繰り返した。残留物に塩化メチレン(40 ml)を加えて懸濁させ、ジイソプロピルアミン(0.7 ml)を加えた後、塩化2,4-ジニトロベンゼンスルホニル(0.6 g)を加え室温で30分かき混ぜた。塩化メチレンで抽出、水洗、希塩酸、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を黄色粉末(0.5 g, 48%)として得た。NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.10 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8), 8.40-8.60 (3H, m).

14b) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メトキシカルボニル
メチル-2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド

実施例14a)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド(0.36 g)のDMF(7 ml)溶液へ炭酸カリウム(0.48 g)を加えた後、ブromo酢酸メチル(0.095 ml)を加え2時間室温でかき混ぜた。酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒

を減圧留去して題記化合物を得た。この粗精製物をそのまま次の反応に用いた。
NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.20 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 7.4), 3.60 (2H, t, J = 7.4), 3.65 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.05 (4H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.8), 8.38-8.55 (3H, m).

5 14c) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]アミノ]酢酸メチル

実施例14b) で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メトキシカルボニルメチル-2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミドの塩化メチレン(7 ml)溶液へイソプロピルアミン(1 ml)を加え室温で30分かき混ぜた。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色油状物(0.13 g, 52%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :

10 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.6), 3.22-3.35 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.70 (3H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

15 14d) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸メチル

実施例14c) で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]アミノ]酢酸メチル(0.13 g)の塩化メチレン(20 ml)溶液へジイソプロピルエチルアミン(0.38 ml)を加えた後、1-(4-ピリジニル)-4-ピペラジニルカルボニルクロリド塩酸塩(0.19 g)を加え15時間かき混ぜた。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、水、重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製し、酢酸エチル/エーテルより結晶化して題記化合物を無色結晶(84 mg, 42%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :

20 1.65-2.20 (6H, m), 2.35-3.00 (3H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.40-4.18 (9H, m), 6.64 (2H, d, J = 5.2), 7.55-7.70 (1H, m), 7.80-8.00 (4H, m), 8.25 (2H, d, J = 5.2), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₀ClN₃O₅Sとして

計算値 (%) : C, 59.61; H, 5.56; N, 7.72

実測値 (%) : C, 59.61; H, 5.69; N, 7.78

実施例15

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸

実施例14d)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸メチル(84 mg)から
 5 実施例12b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.05 g, 76%)として得た。NMR (CD₃OD) δ : 1.50-2.10 (6H, m), 2.75-3.75 (7H, m), 3.91 (2H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.8), 7.65 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.90-8.20 (6H, m), 8.54 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈ClN₃O₅S·1.0H₂Oとして

10 計算値(%) : C, 56.98; H, 5.52; N, 7.67

実測値(%) : C, 57.21; H, 5.29; N, 7.84

実施例16

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-エチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

15 16a) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-エチル-2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミド

実施例14a)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド(0.42 g)から実施例14b)と同様にして題記化合物を
 20 黄色粉末(0.42 g, 94%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 114 (3H, t, J = 7.2), 2.00-2.20 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.38 (2H, q, J = 7.2), 3.51 (2H, t, J = 7.2), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.82-8.00 (5H, m), 8.20-8.60 (3H, m).

16b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-エチルプロピルアミン

25 実施例16a)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-エチル-2,4-ジニトロベンゼンスルホニルアミド(0.42 g)から実施例14c)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.15 g, 62%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (3H, t, J = 7.1), 1.80-2.00 (2H, m), 2.57 (2H, q, J = 7.1), 2.69 (2H, t, J = 7.0), 3.20-3.35 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.55-8.00 (4H,

m), 8.46 (1H, s).

16c) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-エチル-1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例16b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-エチルプロピルアミ
ン(0.15 g)から実施例6d)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.23g, 92%)とし
て得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (0.75H, t, J = 7.2), 1.22 (2.25H, t, J =
7.2), 1.60-2.20 (6H, m), 2.55-2.78 (1H, m), 2.78-3.00 (2H, m), 3.10-3.26
(2H, m), 3.26-3.60 (4H, m), 3.78-4.00 (2H, m), 6.64 (2H, d, J = 6.6),
7.55-7.70 (1H, m), 7.80-8.10 (4H, m), 8.24 (2H, d, J = 6.6), 8.46 (1H,
s).

元素分析値 C₂₆H₃₀ClN₃O₃S·1.0H₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.28; H, 6.23; N, 8.11

実測値 (%) : C, 60.41; H, 6.16; N, 8.18

実施例17

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリ
ジル]メチルアセトアミド

実施例9d)で得たN-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-メチル
-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド(81 mg)の無水THF(6 ml)懸濁液へ
窒素気流下に1Mボラン-THF錯体(1 ml)を加え8時間加熱還流を行った。3N塩酸
を加え分解、反応液を濃縮した後、重曹水でアルカリ性とし酢酸エチルで抽出、
飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮乾固し、残
留物を塩化メチレン(10 ml)に溶解、無水酢酸(0.1 ml)およびジイソプロピルア
ミン(0.2 ml)を加え室温で16時間かき混ぜた。反応液を濃縮して重曹水でアル
カリ性とし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。抽出液を濃縮乾固し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記
化合物を無色粉末(47 mg, 55%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.10-1.40 (2H,
m), 1.60-2.20 (7H, m), 2.36-2.96 (3H, m), 3.10-3.36 (4H, m), 3.40-3.76
(2H, m), 3.76-4.00 (2H, m), 6.58-6.72 (2H, m), 7.55-7.68 (1H, m), 7.84-
8.00 (4H, m), 8.17-8.33 (2H, m), 8.46 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{30}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 61.34; H, 6.14; N, 8.25

実測値 (%) : C, 61.29; H, 6.18; N, 8.34

5 実施例18

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-イソプロピル-1-(4-ピリジン)-4-ピペリジンカルボキサミド

18a) 2,4-ジニトロ-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド

10 イソプロピルアミン(0.36 g)およびピリジン(0.53 ml)の塩化メチレン(15 ml)溶液へ塩化2,4-ジニトロベンゼンスルホン(1.07 g)を加え室温で30分間かき混ぜた。pH2とした後、濃縮、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色針状晶(0.46 g, 40%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ :
 1.19 (6H, d, $J = 6.6$), 3.62-3.82 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J = 7.2$), 8.40
 15 (1H, d, $J = 8.8$), 8.56 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 8.68 (1H, d, $J = 2.2$).

18b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノール

20 実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.87 g)のメタノール(90 ml)懸濁液へナトリウムメトキシド(0.49 g)、3-ブロモプロパノール(0.93 g)を加え15時間加熱還流した。冷却、不溶物をろ去、ろ液を濃縮した。残留物に水を加え、希塩酸でpH2とした後、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残留物に酢酸エチル(50 ml)を加え溶解し、mCPBA(2.1 g)を加え室温で1時間かき混ぜた。反応液を重曹水で2回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物をシリカゲルカラムで精製しヘキサナー酢酸エチル(1:1)
 25 を加え析出した結晶をろ取して題記化合物を無色結晶(0.7 g, 55%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94-2.10 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.76 (2H, t, $J = 6.0$), 7.59 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.49 (1H, s).

18c) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニトロ-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド

実施例18b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノール(0.28 g)、
 実施例18a)で得た2,4-ジニトロ-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド(0.29
 g)およびトリフェニルホスフィン(0.32 g)のTHF(5 ml)溶液へ、アゾジカルボン
 酸ジエチル(DEAD)(40%トルエン溶液、0.3 ml)を加え室温で5時間かき混ぜた。反
 応液を濃縮、希塩酸でpH2とした後、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄
 した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をシリカゲ
 ルカラムで精製し、酢酸エチル-エーテル(1:2)を加え析出した結晶をろ取して
 題記化合物を無色結晶(0.49 g, 88%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (6H,
 d, J = 6.6), 2.05-2.25 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 7.3), 3.49 (2H, t, J =
 7.5), 4.00-4.20 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.00 (4H,
 m), 8.26 (1H, d, J = 8.4), 8.40-8.52 (3H, m).

18d) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-イソプロピルプロピルアミン

実施例18c)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニ
 トロ-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド(0.4 g)から実施例14c)と同様にし
 て題記化合物を無色油状物(0.19 g, 81%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.08
 (6H, d, J = 6.2), 1.92-2.12 (2H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 2.80 (2H, t, J =
 7.0), 3.25-3.38 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.90-8.00 (4H,
 m), 8.48 (1H, s).

18e) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-イソプロピル-1-(4-
 ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例18d)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-イソプロピルプロピ
 ルアミン(0.19 g)から実施例14d)と同様にして題記化合物(0.17 g, 54%)を得た。
 NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (1.2H, d, J = 6.6), 1.25 (4.8H, d, J = 6.6), 1.60-
 2.20 (6H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.21 (2H, t, J =
 7.5), 3.35 (2H, t, J = 7.7), 3.80-4.00 (2H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 6.60-
 6.70 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.20-
 8.30 (2H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₂ClN₃O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 62.00; H, 6.36; N, 8.03

実測値 (%) : C, 62.29; H, 6.34; N, 8.34

実施例19

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-フェニル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

19a) 2,4-ジニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド

アニリンから実施例18a)と同様にして題記化合物を淡黄色針状晶(77%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 7.16-7.38 (5H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.4), 8.37 (1H, dd, J = 2.2 and 8.4), 8.66 (1H, d, J = 2.2).

19b) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミド

実施例19a)で得た2,4-ジニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドから実施例18c)と同様にして題記化合物を無色結晶(96%)として得た。NMR (DMSO-d₆)

δ : 1.52-1.78 (2H, m), 3.46 (2H, t, J = 7.7), 3.82 (2H, t, J = 6.4), 7.02-7.38 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.78-7.97 (2H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.49 (1H, dd, J = 2.6 and 8.8), 8.55 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.2).

19c) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-フェニルプロピルアミン

実施例19b)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,4-ジニトロ-N-フェニルベンゼンスルホンアミドから実施例18d)と同様にして題記化合物を淡黄色結晶(82%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.18 (2H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.69 (1H, bs), 6.54 (2H, d, J = 7.4), 6.69 (1H, t, J = 7.4), 7.11 (1H, d, J = 7.2), 7.15 (1H, d, J = 7.2), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.46 (1H, s).

19d) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-フェニル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例19c)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-フェニルプロピルアミンから実施例18e)と同様にして題記化合物(51%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-2.05 (6H, m), 2.25-2.44 (1H, m), 2.44-2.68 (2H, m), 3.15-3.30 (2H,

m), 3.78 (1H, t, $J = 7.0$), 6.67 (2H, d, $J = 5.0$), 7.05–7.20 (2H, m), 7.35–7.50 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.80–8.00 (4H, m), 8.21 (2H, d, $J = 5.0$), 8.42 (1H, s).

元素分析値 $C_{30}H_{30}ClN_3O_3S$ として

5 計算値 (%) : C, 65.74; H, 5.52; N, 7.67

実測値 (%) : C, 65.04; H, 6.39; N, 8.19

実施例20

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル

10 20a) 2-(2,4-ジニトロフェニル)スルホニルアミノ]酢酸エチル

グリシンエチルエステル塩酸塩から実施例18a)と同様にして題記化合物を淡黄色針状晶(53%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.2$), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$), 4.08 (2H, d, $J = 5.8$), 6.14 (1H, t, $J = 5.8$), 8.31 (1H, d, $J = 8.8$), 8.55 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 8.76 (1H, d, $J = 2.2$).

15 20b) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[(2,4-ジニトロフェニル)スルホニル]アミノ]酢酸エチル

実施例20a)で得た2-[(2,4-ジニトロフェニル)スルホニルアミノ]酢酸エチルから実施例18c)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.52–1.78 (2H, m), 3.46 (2H, t, $J = 7.7$), 3.82 (2H, t, $J = 6.4$), 7.02–7.38 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.78–7.97 (2H, m), 8.10–8.30 (3H, m), 8.49 (1H, dd, $J = 2.6$ and 8.8), 8.55 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J = 2.2$).

20c) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-フェニルプロピルアミン

25 実施例20b)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[(2,4-ジニトロフェニル)スルホニル]アミノ]酢酸エチルから実施例18d)と同様にして題記化合物を淡黄色結晶(82%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.2$), 2.00–2.20 (2H, m), 3.27 (2H, t, $J = 7.5$), 3.61 (2H, t, $J = 6.8$), 4.18 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.2$), 7.61 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.88–8.00 (4H, m), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$), 8.38–8.55 (3H, m).

20d) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル

実施例20c)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-フェニルプロピルア
ミンから実施例18e)と同様にして題記化合物(61%)を得た。NMR (CDCl₃) δ :

5 1.23 (1.5H, t, J = 7.2), 1.29 (1.5H, t, J = 7.2), 1.65-2.15 (6H, m),
2.35-2.60 (0.5H, m), 2.70-3.02 (2.5H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.54 (1H, t,
J = 6.6), 3.67 (1H, t, J = 7.4), 3.80-3.96 (2H, m), 3.99 (1H, s), 4.10
(1H, s), 4.12 (1H, q, J = 7.2), 4.21 (1H, q, J = 7.2), 6.64 (2H, d, J =
4.8), 7.55-7.68 (1H, m), 7.82-8.00 (4H, m), 8.25 (2H, d, J = 5.8), 8.45
10 (0.5H, s), 8.47 (0.5H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₂ClN₃O₅Sとして

計算値 (%) : C, 60.26; H, 5.78; N, 7.53

実測値 (%) : C, 60.28; H, 6.05; N, 7.63

15 実施例21

N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピ
ル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

実施例15で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-
(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]]酢酸(90 mg)、HOBt(25 mg)
20 のDMF (3 ml)溶液へWSC(47 mg)を加え1時間室温でかき混ぜた。ついで、25%アン
モニア水(0.1 ml)を加え18時間、さらにWSC (47 mg)を加え7時間かき混ぜた。反
応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム
で乾燥、溶媒を留去し、残留物をDMF-酢酸エチルで結晶化して題記化合物 を無
色結晶(51 mg, 57%)として得た。NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ : 1.35-2.00 (6H, m),
2.50-3.00 (3H, m), 3.20-4.00 (6H, m), 3.78 (1H, s), 4.00 (1H, s), 6.70
25 (1H, d, J = 6.0), 6.76 (1H, d, J = 6.0), 7.69 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8),
7.88-8.02 (1H, m), 8.05-8.40 (5H, m), 8.57 (0.5H, s), 8.60 (0.5H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₉ClN₄O₄S・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.04; H, 5.62; N, 10.41

実測値 (%) : C, 58.32; H, 5.59; N, 10.23

実施例22

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

- 5 実施例15)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸とモルホリンから実施例21と同様にして題記化合物(79%)を得た。NMR (DMSO-d₆+DCI) δ : 1.35-2.00 (6H, m), 2.55-4.30 (19H, m), 7.13 (2H, d, J = 6.4), 7.72 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.95 (1H, dt, J = 1.8 and 9.6), 8.10-8.36 (5H, m), 8.61 (1H, s).
- 10

元素分析値 C₃₀H₃₅ClN₄O₅Sとして

計算値 (%) : C, 60.14; H, 5.89; N, 9.35

実測値 (%) : C, 59.86; H, 5.88; N, 9.13

実施例23

- 15 N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[2-オキソ-2-(4-ピリジル)メチルアミノ]エチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド

- 実施例15)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]カルボニル]アミノ]酢酸と4-アミノメチルピリジンから実施例21と同様にして題記化合物(6.0%)を得た。NMR (DMSO-d₆+DCI)
- 20 δ : 1.70-2.40 (7H, m), 2.70-3.06 (2H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.50-4.20 (6H, m), 4.38 and 4.46 (total 2H, each d, J = 6.2), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.13 (1H, d, J = 6.2), 7.15-7.30 (1H, m), 7.55-8.00 (5H, m), 8.23 (2H, d, J = 6.0), 8.40-8.60 (3H, m).

元素分析値 C₃₂H₃₄ClN₅O₄S·1.25H₂Oとして

- 25 計算値 (%) : C, 59.80; H, 5.72; N, 10.90

実測値 (%) : C, 59.75; H, 5.77; N, 10.90

実施例24

2-[N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブタノイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-

ピペリジル]アミノ]酢酸エチル24a) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ酪酸エチル

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.97 g)とナトリウムエトキド(0.48 g)のエタノール(20 ml)溶液へ4-ブロモ酪酸エチル(1.07 g)を加え、60°Cで1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して題記化合物を無色結晶(1.41 g, 92%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.1), 2.01 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.2), 3.07 (2H, t, J = 7.2), 4.13 (2H, q, J = 7.1), 7.40 (1H, dd, J = 8.7 and 2.1), 7.43 (1H, dd, J = 8.8 and 1.7), 7.66 (1H, d, J = 8.4), 7.68 (1H, d, J = 8.8), 7.72 (1H, d, J = 1.7), 7.76 (1H, d, J = 2.1).

24b) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸エチル

実施例24a)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ酪酸エチル(1.41 g)の酢酸エチル(20 ml)溶液へmCPBA(2.38 g)の酢酸エチル(20 ml)溶液を滴下した。反応液を室温で1.5時間かき混ぜた後、飽和重層水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して題記化合物を無色油状物(1.54 g, 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.3), 1.98-2.13 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.1), 3.23-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.3), 7.59 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.87-7.99 (4H, m), 8.47 (1H, s).

24c) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸

実施例24b)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸エチル(1.54 g)から実施例12b)と同様にして題記化合物を無色針状晶(1.21 g, 83%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.97-2.15 (2H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.0), 3.27 (2H, t, J = 7.6), 7.60 (1H, dd, J = 8.7 and 1.7), 7.87-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

24d) 2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ酢酸エチル

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.18 g)およびグリシンエチルエステル塩酸塩(0.14 g)のエタノール(6 ml)溶液へ水素化シアノホウ素ナトリウム(63 mg)を加え30分かき混ぜた後、濃縮乾固した。残留物を水に溶解しCHP-20カラムで精製

した。目的物分画液に1N塩酸を加えpH2.0とした後、濃縮乾固して題記化合物
(0.21 g)得た。NMR (CD₃OD) δ : 1.33 (3H, t, J = 7.2), 1.60-1.95 (2H, m),
2.25-2.40 (2H, m), 3.18-4.0 (2H, m), 3.55-3.80 (1H, m), 4.09 (2H, s),
4.33 (2H, q, J = 7.2), 4.35-4.55 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.0), 8.17
(2H, d, J = 8.0).

24e) 2-[N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブタノイル]-N-[1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジル]アミノ]酢酸エチル

実施例24c)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸(0.31 g)のトルエ
ン(5 ml)懸濁液へ塩化チオニル(1 ml)を加え90°Cに保ち2時間かき混ぜた。反応
液を冷却後、濃縮乾固し得られた酸塩化物を実施例24d)で得た2-[1-(4-ピリジ
ル)-4-ピペリジニル]アミノ]酢酸エチル(0.25 g)とジイソプロピルアミン(0.7
ml)の塩化メチレン(20 ml)懸濁液へ加えた。反応液を室温で16時間かき混ぜた後、
濃縮、酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水
硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで
精製して題記化合物を無色粉末(0.13 g, 31%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :
1.25 (1.5H, t, J = 7.3), 1.28 (1.5H, t, J = 7.3), 1.35-1.96 (5H, m),
2.02-2.28 (2H, m), 2.45 (1H, t, J = 6.4), 2.73 (1H, t, J = 6.4), 2.80-
3.02 (2H, m), 3.30 (1H, t, J = 6.8), 3.33 (1H, t, J = 6.8), 3.80-4.05
(2H, m), 3.88 (1H, s), 3.91 (1H, s), 4.14 (1H, q, J = 7.3), 4.21 (1H, q,
J = 7.3), 6.60-6.70 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 8.20-8.32
(2H, m), 8.77 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₂ClN₃O₅Sとして

計算値 (%) : C, 60.26; H, 5.78; N, 7.53

実測値 (%) : C, 60.01; H, 5.22; N, 7.33

実施例25

N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン
アミン

25a) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチルアミン トリフルオロ酢酸塩

実施例7d)で得たN-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]カルバミン酸 tert-ブチル(0.75 g)のトルエン(3 ml)懸濁液へトリフルオロ酢酸(3 ml)を加え室温で2時間かき混ぜた。トルエンを加え減圧濃縮後、残留物にヘキサンを加え析出した結晶をろ取して題記化合物を無色柱晶(0.72 g, 93%)を得た。NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.70-1.95 (4H, m), 2.75-3.05 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.10 (4H, m), 8.20-8.60 (3H, bs), 8.46 (1H, s).

25b) N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンアミン

実施例25a)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチルアミン トリフルオロ酢酸塩(0.41 g)および1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.18 g)のメタノール(10 ml)溶液へ室温で水素化シアノほう素ナトリウム(77 mg)を加え、2時間かき混ぜた。反応液を濃縮して残留物に水を加え溶解し、CHP-20カラムで精製後、メタノール/エーテルで結晶化して題記化合物を無色結晶(0.19g, 41%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.45 (2H, m), 1.45-1.68 (2H, m), 1.70-1.98 (4H, m), 2.56-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.0), 2.80-3.00 (2H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.70-3.86 (2H, m), 6.63 (2H, d, J = 6.6), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.83-8.00 (4H, m), 8.24 (2H, d, J = 6.6), 8.47 (1H, s).
元素分析値 C₂₄H₂₈ClN₃O₂S·1.25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 59.99; H, 6.40; N, 8.74

実測値 (%) : C, 59.93; H, 6.15; N, 8.57

実施例26

N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン]カルバミン酸エチル

実施例25b)で得たN-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンアミン(0.11 g)のクロロホルム(8 ml)溶液へ氷冷下、クロロギ酸エチル(0.2 ml)およびトリエチルアミン(0.15 ml)を加え30分かき混ぜた後、室温に戻し2時間かき混ぜた。反応液を希重曹水でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した後、

残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.12 g, 93%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.0), 1.30-1.82 (8H, m), 2.70-2.98 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 6.7), 3.18 (2H, t, J = 7.5), 3.80-4.20 (3H, m), 4.10 (2H, q, J = 7.0), 6.63 (2H, d, J = 4.8), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.25 (2H, d, J = 4.8), 8.44 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₂ClN₃O₄S·0.25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.66; H, 6.13; N, 7.86

実測値 (%) : C, 60.59; H, 6.08; N, 7.84

実施例27

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンヒドラジド

27a) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピオン酸メチル

実施例1d)で6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(6.3 g)、アクリル酸メチル(2.9 g)およびトリエチルアミン(0.9 ml)の酢酸エチル(75 ml)溶液を室温で2.5時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をヘキサンで洗浄して題記化合物を無色固体(8.88 g, 98%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.68 (2H, t, J = 7.4), 3.27 (2H, t, J = 7.4), 3.68 (3H, s, OMe), 7.39-7.48 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.74-7.77 (2H, m).

27b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸

実施例27a)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオプロピオン酸メチル(8.88 g)と30%過酸化水素水(6 ml)の酢酸(60 ml)溶液を30分間還流した後、濃硫酸(6 ml)を加え、さらに1.5時間還流した。反応液を水で希釈して析出した沈澱をろ取、乾燥した後、シリカゲルカラムで精製し、イソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶して題記化合物(8.20 g, 87%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (2H, t, J = 7.5), 3.248 (2H, t, J = 7.5), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0), 7.91-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

27c) 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン ヒドラゾン

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(1.76 g)のメタノール(18 ml)溶液へヒドラジン一水和物(1 ml)を加え室温で1時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物をメタノール-エーテルで結晶化して題記化合物を淡黄色結晶(1.76 g, 92%)として得た。
 NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (2H, t, J = 6.2), 2.61 (2H, t, J = 6.2), 3.54 (2H, t, J = 6.2), 3.63 (2H, t, J = 6.2), 4.99 (2H, bs), 6.60 (2H, d, J = 6.6), 8.27 (2H, d, J = 6.6).

27d) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンヒドラジド

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.3 g)およびHOBt(0.17 g)のDMF(6 ml)溶液へWSC(0.3 g)を加え1時間かき混ぜた。ついで、実施例27c)で得た1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン ヒドラゾン(0.19 g)を加え室温で4時間かき混ぜた。反応溶液を減圧濃縮し、重曹水を加えアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮し、残留物にメタノール(10 ml)および酢酸(0.2 ml)を加え水冷下水素化シアノほう素ナトリウム(0.15 g)を加えた。室温で4時間かき混ぜた後、3N塩酸でpH1としCHP-20カラムで精製して題記化合物を淡黄色粉末(90 mg, 16%)として得た。
 NMR (CD₃OD) δ : 1.65-1.95 (2H, m), 2.20-2.24 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.6), 3.16-3.40 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.6), 3.75-4.00 (1H, m), 4.32-4.52 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 7.2), 7.66 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.90-8.20 (3H, m), 8.15 (2H, d, J = 7.2), 8.57 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₅ClN₄O₃S·HCl·2.75H₂O·0.2MeOHとして

計算値 (%) : C, 49.28; H, 5.76; N, 9.91

実測値 (%) : C, 49.44; H, 5.91; N, 9.62

実施例28

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンヒドラジド

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.36 g)のメタノール(7 ml)溶液にメチルヒドラジン(0.2 ml)を加え24時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。残留物にトルエンを加え、再び濃縮乾固した。一方、実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフ

チル)スルホニルプロピオン酸(0.3 g)およびHOBt(0.17 g)のDMF (10 ml)溶液へWSC(0.3 g)を加え1時間かき混ぜた後、先程のヒドラゾンを加え室温で4時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、重層水を加えてアルカリ性とし塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をメタノール(10 ml)に溶解して氷冷下に水素化シアノほう素ナトリウム(0.15 g)を加え室温で24時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、析出した沈澱をメタノールを加えて溶解してCHP-20カラムで精製して題記化合物を淡黄色粉末(0.16 g, 32%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :

0.90-1.15 (2H, m), 1.55-1.74 (2H, m), 2.75-3.20 (5H, m), 2.99 (3H, m), 3.48-3.72 (4H, m), 6.72 (2H, d, J = 6.6), 7.53 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.88-8.16 (4H, m), 8.12 (2H, J = 6.6), 8.52 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₇ClN₄O₃S・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.11; H, 5.69; N, 11.30

実測値 (%) : C, 57.85; H, 5.85; N, 11.49

実施例29

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-メチル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンヒドラジド塩酸塩

実施例27d)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンヒドラジド(0.18 g)のぎ酸(2 ml)溶液に36%ホルマリン(0.2 ml)を加え100℃で5時間かき混ぜた。反応液を濃縮、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムとCHP-20カラムで精製して題記化合物を無色粉末(85 mg, 40%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.84 (2H, m), 1.85-2.25 (2H, m), 2.50-2.90 (5H, bs), 3.10-3.40 (2H, m), 3.52-3.72 (1H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.6), 4.15-4.36 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.6), 7.66 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.88-8.16 (7H, m), 8.54 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₇ClN₄O₃S・HCl・1.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 52.36; H, 5.68; N, 10.18

実測値 (%) : C, 52.52; H, 5.78; N, 10.06

実施例30

4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ
ニル]ブタンアミド

5 30a) 4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジン

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.88 g) およびメチルアミン塩酸塩(0.37 g)のメタノール(10 ml)溶液へ酢酸(0.34 g)を加えた後、水素化シアノほう素ナトリウム(0.34 g)を加え室温で17時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して題記化合物を淡褐色油状物(0.96 g, 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.50 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.51-2.70 (1H, m), 2.84-3.02 (2H, m), 3.75-3.92 (2H, m), 6.66 (2H, d, J = 6.6), 8.25 (2H, d, J = 6.6).

10 30b) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピ 15 ペリジル]ブタンアミド

実施例24c)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸(0.16 g)およびHOBt (80 mg)のDMF(5 ml)溶液へWSC(0.15 g)を加え1時間かき混ぜた後、実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジン(0.12 g)を加え室温で14時間かき混ぜた。DMFを留去し1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物にエーテルを加え結晶をろ取して題記化合物を無色結晶(0.22 g, 90%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-1.90 (4H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.45-2.74 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.82-3.02 (2H, m), 3.34 (2H, t, J = 7.2), 3.88-4.05 (2H, m), 4.52-4.80 (1H, m), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.26 (2H, d, J = 6.6), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃O₃S·0.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 61.55; H, 5.83; N, 8.61

実測値 (%) : C, 61.44; H, 5.70; N, 8.76

実施例31

4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ
ル]プロパンアミド

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸および実
 5 施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同
 様にして題記化合物(0.12 g, 60%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.95 (4H,
 m), 2.70-3.08 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 7.9), 3.80-4.10
 (2H, m), 4.46-4.72 (1H, m), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.60 (1H, dd, J = 1.8
 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.26 (2H, d, J = 6.6), 8.49 (1H, s).

10 元素分析値 C₂₄H₂₆ClN₃O₃S·0.2H₂O·0.1Et₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.67; H, 5.75; N, 8.78

実測値 (%) : C, 60.69; H, 5.72; N, 8.88

実施例32

4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ
ル]プロパンアミド塩酸塩

実施例31で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリ
 ジル)-4-ピペリジル]プロピオンアミドのメタノール溶液へ、4N塩化水素の酢酸
 溶液を加え、酸性とした。溶媒を留去して題記化合物を淡黄色粉末(56%)として
 20 得た。NMR (CD₃OD) δ : 1.40-2.00 (4H, m), 2.50-3.40 (3H, m), 2.85 (3H,
 s), 3.65 (2H, bs), 4.00-4.70 (4H, m), 7.15 (2H, bs), 7.55-7.75 (1H, m),
 7.85-8.30 (6H, m), 8.56 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₆ClN₃O₃S·HCl·2.75H₂Oとして

計算値 (%) : C, 51.66; H, 5.87; N, 7.53

25 実測値 (%) : C, 51.59; H, 5.79; N, 7.48

実施例33

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオイル]-N-[1-(4-ピリジル)-
4-ピペリジル]アミノ]酢酸エチル

実施例24d)で得た2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アミノ]酢酸エチルと実

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.23 and 1.27 (3H, each t, J = 7.3), 1.25-2.00 (5H, m), 2.70-3.17 (4H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.70-4.10 (2H, m), 3.87, 3.93 (2H, each s), 4.13 and 4.18 (2H, each q, J = 7.3), 6.58-6.72 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.80-8.00 (4H, m), 8.20-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₀ClN₃O₅S·0.55H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.54; H, 5.66; N, 7.59

実測値 (%) : C, 58.27; H, 5.77; N, 7.87

実施例34

3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル

34a) 3-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノプロピオン酸エチル

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.88 g)と β -アラニンエチルエステル塩酸塩(0.93 g)から実施例24d)と同様にして題記化合物(1.44 g, 定量的)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.1), 1.28-1.55 (2H, m), 1.88-2.08 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 6.4), 2.64-2.85 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.50-4.00 (1H, bs), 3.75-3.92 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2), 6.66 (2H, d, J = 6.4), 8.23 (2H, d, J = 6.4).

実施例34b) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.30g)に塩化チオニル(2 ml)を加え90°Cに保ち1時間かき混ぜた。トルエンを加え濃縮乾固して得た酸塩化物を実施例34a)で得た3-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノプロピオン酸エチル(0.2 g)とジイソプロピルエチルアミン(0.4 ml)の塩化メチレン(20 ml)溶液へを加え水冷下1時間かき混ぜ、さらに室温で2時間かき混ぜた。水を加え洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムとLH-20カラムで精製して題記化合物を無色粉末(45 mg, 8%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.22 and 1.28 (3H, each t, J = 7.0),

1.50-2.00 (5H, m), 2.35-2.60 (2H, m), 2.72-3.08 (4H, m), 3.32-3.68 (4H, m), 3.70-4.20 (4H, m), 6.58-6.74 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.80-8.05 (4H, m), 8.20-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{28}H_{32}ClN_3O_5S \cdot 0.5H_2O$ として

5 計算値 (%) : C, 59.30; H, 5.87; N, 7.41

実測値 (%) : C, 59.38; H, 5.61; N, 7.51

実施例35

2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アセトアミド

10 35a) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ酢酸メチル

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(1.95 g)のメタノール(40 ml)懸濁液へナトリウムメトキシド(0.81 g)を加え10分かき混ぜた後、ブromo酢酸メチル(1.14 ml)を加え室温で2時間かき混ぜた。不溶物をろ去、ろ液を濃縮し、3N塩酸でpH1とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物へ少量の酢酸エチルを含むヘキサンを加え結晶化した題記化合物を無色柱晶(0.91 g, 34%)として得た。さらに、母液より1.7gの題記化合物を油状物として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.49 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.64-7.85 (4H, m).

20 35b) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酢酸メチル

実施例35a)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ酢酸メチル(2.6 g)から実施例24b)と同様にして題記化合物を無色結晶(2.5, 84%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 3.70 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.51 (1H, s).

25 35c) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酢酸

実施例35b)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酢酸メチル(2.45 g)から実施例12b)と同様にして題記化合物を無色結晶(2.25 g, 93%)として得た。NMR ($CDCl_3 + DMSO-d_6$) δ : 4.20 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.90-8.05 (4H, m), 8.54 (1H, s).

35d) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アセトアミド

実施例35c)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酢酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例34b)と同様にして題記化合物を無色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60-2.00 (4H, m), 2.81, 3.02 (3H, each s), 2.82-3.16 (2H, m), 3.88-4.20 (2H, m), 4.34 and 4.41 (2H, each s), 4.45-4.75 (1H, m), 6.60-6.76 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.25-8.36 (2H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₄ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 60.32; H, 5.28; N, 9.18

実測値 (%) : C, 60.17; H, 5.25; N, 9.19

実施例36

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]ウレア

実施例34c)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸(0.31 g)とトリエチルアミン(0.15 ml)のトルエン(10 ml)溶液へアジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)(0.22 ml)を加え室温で15分間かき混ぜた後、110℃で1.5時間かき混ぜた。冷却後、実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジン(0.2 g)および塩化メチレン(8 ml)を加え室温で3時間かき混ぜた。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去、残留物をシリカゲルカラムで精製、メタノール/酢酸エチルから再結晶して題記化合物を無色結晶(0.27 g, 53%)として得た。NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.54-1.75 (4H, m), 1.87-2.08 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.80-3.04 (2H, m), 3.20-3.42 (4H, m), 3.88-4.05 (2H, m), 4.24-4.50 (1H, m), 5.58 (1H, t, J = 5.8), 6.67 (2H, d, J = 6.6), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.82-8.02 (4H, m), 8.22 (2H, d, J = 6.6), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₉ClN₄O₃Sとして

計算値 (%) : C, 59.93; H, 5.83; N, 11.18

実測値 (%) : C, 59.71; H, 5.86; N, 11.09

実施例37

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-N'-メチル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]ウレア

- 5 実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例36)と同様にし
て題記化合物を無色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.52-1.75 (4H, m),
2.67 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.80-3.05 (2H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.68-
3.82 (2H, m), 3.87-4.05 (2H, m), 4.24-4.50 (1H, m), 5.34 (1H, t, J =
10 5.7), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.61 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.00
(4H, m), 8.26 (2H, d, J = 6.6), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₇ClN₄O₃Sとして

計算値 (%) : C, 59.19; H, 5.59; N, 11.50

実測値 (%) : C, 58.95; H, 5.77; N, 11.46

15

実施例38

3-[(4-クロロフェニル)メチルスルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

38a) 3-(4-クロロフェニル)メチルチオプロピオン酸メチル

- 20 3-メルカプトプロピオン酸メチル(1.26 g)と2N水酸化ナトリウム水溶液(5.5 ml)のメタノール(20 ml)溶液へ塩化4-クロロベンジル(1.61 g)を加え室温で20時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して題記化合物を無色油状物(2.01 g, 82%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.51-2.72 (4H, m), 3.69 (3H,
25 s), 3.70 (2H, s), 7.28 (4H, m).

38b) 3-(4-クロロフェニル)メチルスルホニルプロピオン酸メチル

実施例38a)で得た3-(4-クロロフェニル)メチルチオプロピオン酸メチルから実施例24b)と同様にし題記化合物を無色りん片状晶(90%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.84 (2H, t, J = 7.4), 3.20 (2H, t, J = 7.4), 3.74 (3H, s),

4.26 (2H, s), 7.39 (4H, s-like).

38c) 3-(4-クロロフェニル)メチルスルホニルプロピオン酸

実施例38b)で得た3-(4-クロロフェニル)メチルスルホニルプロピオン酸メチル (2.04 g)と濃硫酸(3 ml)のギ酸(20 ml)溶液を14時間還流した後、反応液を水で
5 希釈した。析出した結晶をろ取、乾燥、酢酸／ヘキサンから再結晶して題記化合物を無色針状晶(1.71 g, 88%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (2H, t, J = 7.1), 3.21 (2H, t, J = 7.1), 4.26 (2H, s), 7.39 (4H, s-like).

38d) 3-[(4-クロロフェニル)メチルスルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

10 実施例38c)で得た3-(4-クロロフェニル)メチルスルホニルプロピオン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色針状晶(48%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.63-1.79 (4H, m), 2.79-3.03 (7H, m), 3.29 (2H, t, J = 6.8), 3.93-4.02 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.65-4.74 (1H, m), 6.67 (2H, d, J = 6.5), 7.41 (4H, s-like), 8.27 (2H, d, J = 6.5).
15

元素分析値 C₂₁H₂₆N₃O₃SClとして

計算値 (%) : C, 57.85; H, 6.01; N, 9.64

実測値 (%) : C, 57.56; H, 6.07; N, 9.68

実施例39

20 3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルスルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

39a) 3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルチオ]プロピオン酸メチル

3-メルカプトプロピオン酸メチルと4-ブロモメチル-2'-シアノビフェニルから
実施例38a)と同様にして題記化合物を無色油状物(定量的)として得た。NMR
25 (CDCl₃) δ : 2.56-2.64 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.40-7.55 (6H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 0.9 and 7.5).

39b) 3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルスルホニル]プロピオン酸メチル

実施例39a)で得た3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルチオ]プロピオン酸メチ

ルから実施例24b)と同様にして題記化合物を無色柱晶(79%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.86 (2H, t, J = 7.4), 3.27 (2H, t, J = 7.4), 3.74 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.44-7.72 (7H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.4 and 7.6).

39c) 3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルスルホニル]プロピオン酸

- 5 実施例39b)で得た3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルスルホニル]プロピオン酸メチルから実施例38c)と同様にして題記化合物を無色柱晶(71%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 2.72 (2H, t, J = 7.4), 3.35 (2H, t, J = 7.4), 4.65 (2H, s), 7.54-7.68 (6H, m), 7.78-7.95 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 1.2 and 7.4).

- 10 39d) 3-[(4-クロロベンジル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

- 15 実施例39c)で得た3-[(2'-シアノ-4-ビフェニル)メチルスルホニル]プロピオン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色柱晶(71%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.63-1.88 (4H, m), 2.80-3.03 (7H, m), 3.37 (2H, t, J = 7.2), 3.95-4.01 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.62-4.79 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 6.5), 7.44-7.53 (2H, m), 7.61-7.72 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.6), 8.27 (2H, d, J = 6.5).

元素分析値 C₂₈H₃₀N₄O₃Sとして

- 20 計算値 (%) : C, 66.91; H, 6.02; N, 11.15

実測値 (%) : C, 65.44; H, 5.96; N, 10.51

実施例40

- 25 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルスルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

40a) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルチオ]プロピオン酸メチル

3-メルカプトプロピオン酸メチルと2-クロロ-6-クロロメチルナフタレン (Haydock D. B. et. al, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1984, 19, 205)から実施例38a)と同様にして題記化合物を無色油状物(42%)として得た。NMR

(CDCl₃) δ : 2.52-2.73 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J = 1.8 and 8.6), 7.51 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4), 7.69-7.80 (4H, m).

40b) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルスルホニル]プロピオン酸メチル

5 実施例40a)で得た3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルチオ]プロピオン酸メチルから実施例24b)と同様にして題記化合物を無色柱晶(43%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.83 (2H, t, J = 7.4), 3.23 (2H, t, J = 7.4), 3.72 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.47 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.57 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m).

40c) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルスルホニル]プロピオン酸

10 実施例40b)で得た3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルスルホニル]プロピオン酸メチルから実施例38c)と同様にして題記化合物を淡褐色固体(定量的)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65 (2H, t, J = 7.4), 3.33 (2H, t, J = 7.4), 4.72 (2H, s), 7.54-7.62 (2H, m), 7.93-8.03 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 1.8).

15 40d) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルスルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例40c)で得た3-[(6-クロロ-2-ナフチル)メチルスルホニル]プロピオン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色柱晶(71%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.67-1.76 (4H, m), 2.78-2.85 (5H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.32 (2H, t, J = 7.5), 3.93-4.14 (2H, m), 4.48 (2H, s), 4.67-4.76 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 7.0), 7.47 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.60 (1H, dd, J = 1.4 and 8.2), 7.79-7.84 (3H, m), 7.93 (1H, s), 8.22 (2H, d, J = 7.0).

元素分析値 C₂₅H₂₈N₃O₃SClとして

計算値(%) : C, 57.85; H, 6.01; N, 9.64

25 実測値(%) : C, 57.56; H, 6.07; N, 9.68

実施例41

3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル

41a) 4-(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブ

チル

4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル(1.99 g)とβ-アラニンエチル
 エステル塩酸塩(1.69 g)のメタノール(50 ml)溶液に酢酸(1.2 g)を加えた後、氷
 冷下に水素化シアノほう素ナトリウム(1.2 g)を数回に分けて加え、室温で16時
 5 間かき混ぜた。反応液を濃縮し、重層水を加えアルカリ性にして酢酸エチルで抽
 出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して題記化合物を無
 色油状物(2.8 g, 93%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.2-1.45 (2H, m), 1.23
 (3H, t, J = 7.2), 1.45 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, br s), 2.58
 (2H, t, J = 6.4), 2.60-2.90 (3H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.4), 3.95-4.15
 10 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.2).

41b) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-(1-tert-ブ
 トキシカルボニル-4-ピペリジル)アミノ]プロピオン酸エチル

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.15 g)
 と3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)アミノプロピオン酸エチル(0.2
 15 g)のTHF(10 ml)溶液を5分間かき混ぜた後、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリ
 アジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム(DMTMM: Kunishima, M. et.al,
 Tetrahedron, 1999, 55, 13159) (0.15 g)を加え室温下に3時間かき混ぜた。
 反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、希硫酸水素カリウム、重曹水、飽和食塩水の
 順で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物をシリ
 20 カゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.28 g, 96%)として得た。NMR
 (CDCl₃) δ : 1.15-1.35 (5H, m), 1.45 (4.5H, s), 1.48 (4.5H, s), 1.50-
 1.80 (2H, m), 2.35-3.05 (6H, m), 3.35-3.80 (5H, m), 4.00-4.40 (4H, m),
 7.54-7.68 (1H, m), 7.88-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

41c) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピ
 ジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル

実施例41a)で得た3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-
 N-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)アミノ]プロピオン酸エチル(1.57
 g)、トルエン(2 ml)およびトリフルオロ酢酸(4 ml)の混合物を室温で1時間か
 き混ぜた。反応液にトルエンを加え濃縮乾固を2回行った。残留物にイソプロピ

ルアルコール(30 ml)、4-ブromoピリジン塩酸塩(0.58 g)、ジイソプロピルエチルアミン(7.8 g)を加え48時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固、炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製し題記化合物を無色粉末(0.44 g, 29%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.22 and 1.28 (3H, each t, J = 7.0), 1.50-2.00 (5H, m), 2.35-2.60 (2H, m), 2.72-3.08 (4H, m), 3.32-3.68 (4H, m), 3.70-4.20 (4H, m), 6.58-6.74 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.80-8.05 (4H, m), 8.20-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, s).

10 実施例42

4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

42a) 1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物(1.53 g)と4-クロロ-2-メチルピリジン(1.27 g)の酢酸(5 ml)溶液を22時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え炭酸カリウムでアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を黄色固体(0.89 g, 47%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.49 (3H, s, Me), 2.56 (4H, t, J = 6.3), 3.74 (4H, t, J = 6.3), 6.54-6.61 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.8).

42b) 4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.96 g)、40%メチルアミン水溶液(1.6 g)および酢酸(0.86 ml)のメタノール(10 ml)溶液へ氷冷下、水素化シアノほう素ナトリウム(0.47 g)のメタノール(5 ml)溶液を滴下した。反応液を0°Cで1.5時間かき混ぜた後、水素化シアノほう素ナトリウム(0.47 g)を追加して室温で1.5日間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物へ少量の水を加え炭酸カリウムでアルカリ性にしてTHFで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して題記化合物を淡黄色油状物(1.0 g, 97%)とした得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.48 (2H,

m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 6.0$).

42c) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

- 5 実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.45 g)、実施例42b)で得た4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン (0.41 g)およびDMTMM(0.56 g)のTHF(50 ml)溶液を室温で16時間かき混ぜた。反応液を濃縮乾固、炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.30 g, 38%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.52-1.95 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.75-3.15 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 4.45-4.80 (1H, m), 6.50-6.65 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.20 (1H, d, $J = 6.4$), 8.45 (1H, s).
- 15 元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$ として
 計算値 (%) : C, 58.02; H, 6.13; N, 8.12
 実測値 (%) : C, 57.77; H, 5.96; N, 8.08

実施例43

- 20 2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]アセトヒドラジド

43a) 2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセチル]カルバジン酸 tert-ブチル

- 25 実施例35c)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酢酸とカルバジン酸 tert-ブチルから実施例42b)と同様にして題記化合物を無色結晶(82%)として得た。NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 1.46 (9H, s), 4.19 (2H, s), 7.07 (1H, bs), 7.56 (1H, dd, $J = 1.4$ and 8.8), 7.80-8.05 (4H, m), 8.62 (1H, s), 9.65 (1H, bs).

43b) [2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセト]ヒドラジド

実施例43a)で得た2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセチル]カルバジン酸tert-ブチル(0.6 g)、トルエン(1 ml)およびトリフルオロ酢酸(1 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮乾固し、水を加え1N水酸化ナトリウムでpH8として析出した沈澱物をろ取、水洗後、乾燥して題記化合物(0.41 g, 93%)を得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 3.34 (2H, bs), 4.30 (2H, s), 7.72 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.95 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 8.10-8.35 (3H, m), 8.58 (1H, s), 9.38 (1H, bs).

43c) 2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アセトヒドラジド

実施例43b)で得た[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセト]ヒドラジドと1-(4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.10 g)のエタノール(10 ml)溶液を8時間加熱還流した。冷却後、メタノール(10 ml)と酢酸(0.2 g)を加えた。水冷下に水素化シアノほう素ナトリウム(0.2 g)を加え、さらに室温で16時間かき混ぜた。反応液を濃縮、残留物に水を加え1N塩酸でpH2とした。沈澱物をろ取し、CHP-20カラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.19 g)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 1.20-1.55 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 3.00-3.30 (3H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.50 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 7.4), 7.74 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.98 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4), 8.10-8.35 (5H, m), 8.61 (1H, s).

元素分析値 $C_{22}H_{23}ClN_4O_3S \cdot HCl \cdot 1.75H_2O$ として

計算値(%) : C, 50.14; H, 5.26; N, 10.63

実測値(%) : C, 50.10; H, 5.25; N, 10.58

実施例44

2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N'-メチル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アセトヒドラジド

実施例43c)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N'-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アセトヒドラジドから実施例29)と同様にして題記化合物を無色粉(36%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.30-2.05 (4H, m), 2.61 and 2.69

(total 3H, each s), 2.70-3.00 (3H, m), 3.75-4.00 (2H, m), 4.11 (1H, s), 4.32 (0.5H, d, $J = 14$), 4.75 (0.5H, d, $J = 14$), 6.60-6.72 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.80-8.05 (4H, m), 8.25 (1H, bs), 8.48 and 8.51 (total 1H, each s).

5 元素分析値 $C_{23}H_{25}ClN_4O_3S \cdot 0.75H_2O$ として

計算値 (%) : C, 56.78; H, 5.49; N, 11.52

実測値 (%) : C, 56.91; H, 5.43; N, 11.74

実施例45

10 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]酪酸エチル

45a) 4-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]酪酸エチル

15 1-(4-ピリジル)-4-ピペリドンと4-アミノ酪酸エチル塩酸塩から実施例30a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(85%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$), 1.15-1.50 (2H, m), 1.60-1.90 (4H, m), 2.25 (2H, t, $J = 7.3$), 2.45-2.90 (5H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.01 (2H, q, $J = 7.2$), 6.44-6.60 (2H, m), 8.05-8.20 (2H, m).

45b) 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]酪酸エチル

20 実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と実施例45a)で得た4-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ酪酸エチルから実施例42b)と同様にして題記化合物を無色粉末(13%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (1.5H, t, $J = 7.0$), 1.27 (1.5H, t, $J = 7.0$), 1.55-2.00 (4H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.07-3.30 (2H, m), 3.50-3.68 (2H, m), 3.70-4.20 (6H, m), 4.22-4.50 (1H, m), 6.60-6.75 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.85-8.05 (4H, m), 8.20-8.35 (2H, m), 8.50 (1H, s).

25 元素分析値 $C_{29}H_{34}ClN_3O_5S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.94; H, 6.07; N, 7.23

実測値 (%) : C, 59.96; H, 6.12; N, 7.47

実施例46

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸ベンジル

46a) 2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチルカルバミン酸ベンジル

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドンと2-アミノエチルカルバミン酸ベンジル塩酸塩
5 から実施例30a)と同様にして題記化合物を無色油状物(91%)として得た。NMR
(CDCl₃) δ : 1.20-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.60-3.00 (5H, m),
3.29 (2H, q, J = 5.4), 3.70-3.90 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.20 (1H, bs),
6.65 (2H, d, J = 5.2), 7.30-7.40 (5H, m), 8.24 (2H, d, J = 5.2).

46b) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリ
10 ジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸ベンジル

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と実施例
46a)で得た2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチルカルバミン酸ベンジ
ルから実施例42b)と同様にして題記化合物を無色粉末(9%)として得た。NMR
15 (CDCl₃) δ : 1.40-2.00 (4H, m), 2.70-3.10 (4H, m), 3.10-3.65 (6H, m),
3.70-4.70 (3H, m), 5.06 and 5.10 (total 2H, each s), 5.20-5.40 (1H, m),
6.50-6.75 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (4H,
m), 8.20-8.36 (2H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₃₃H₃₅ClN₄O₅S・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 61.53; H, 5.63; N, 8.70

20 実測値 (%) : C, 61.66; H, 5.64; N, 9.00

実施例47

3-[(4-ビフェニル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロ
ロパンアミド

25 47a) 3-(4-ブロモフェニル)チオプロピオン酸メチル

4-ブロモチオフェノールとアクリル酸メチルから実施例27a)と同様にして題記
化合物を無色柱晶(97%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.62 (2H, t, J = 7.4),
3.15 (2H, t, J = 7.4), 3.69 (3H, s, Me), 7.22 (2H, d, J = 8.5), 7.42 (2H,
d, J = 8.5).

47b) 3-(4-ビフェニル)チオプロピオン酸

実施例47a)で得た3-(4-ブロモフェニル)チオプロピオン酸メチル(2.75 g)、フェニルほう酸(1.7 g)、2M炭酸ナトリウム水溶液(40 ml)およびジメトキシエタン(DME)(20 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に30分間還流した。室温にもどし、
 5 テトラキス(トリフェニルホスホノ)パラジウム(0.29 g)を加え2.5日間還流した。反応液を室温にもどし、濃塩酸で酸性にした。析出した沈澱をろ取、酢酸エチルに溶解してシリカゲルカラムで精製後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して題記化合物を淡黄色りん片状晶(1.64 g, 64%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.71 (2H, t, J = 7.3), 3.20 (2H, t, J = 7.3), 7.28-7.60 (9H, m).

10 47c) 3-(4-ビフェニル)スルホニルプロピオン酸

実施例47b)で得た3-(4-ビフェニル)チオプロピオン酸(0.52 g)と30% 過酸化水素水(0.4 ml)の酢酸(5 ml)溶液を1時間還流した後、水を加えて析出した沈澱をろ取した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して題記化合物(0.31 g, 53%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (2H, t, J = 7.6), 3.43 (2H, t, J = 7.6), 7.46-
 15 7.54 (3H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.4), 7.97 (2H, d, J = 8.4).

47d) 3-[(4-ビフェニル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例47c)で得た3-(4-ビフェニル)スルホニルプロピオン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色固体(33%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.61-1.92 (4H, m),
 20 2.74-3.03 (7H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.7), 3.85-4.05 (2H, m), 4.57-4.72 (1H, m), 6.64 (2H, d, J = 6.5), 7.44-7.55 (3H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.4), 8.00 (2H, d, J = 8.4), 8.26 (2H, d, J = 6.5).

25 元素分析値 C₂₆H₂₉N₃O₃S·0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 66.58; H, 6.36; N, 8.96

実測値 (%) : C, 66.65; H, 6.14; N, 8.99

実施例48

3-(5-ベンゾフラニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニ

ル]プロパンアミド48a) 5-ヒドロキシベンゾフラン

5-メトキシベンゾフラン(Barker P. et al, Synthetic Communications, 1989, 19, 257) (3.95 g)とピリジン塩酸塩(8.7 g)の混合物を180°Cで6.5時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1N塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色固体(2.93 g, 87%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 4.88 (1H, s, OH), 6.67 (1H, dd, J = 2.2 and 0.7), 6.81 (1H, dd, J = 8.8 and 2.5), 7.01 (1H, d, J = 2.5), 7.35 (1H, dd, J = 8.8 and 0.7), 7.59 (1H, d, J = 2.2).

48b) 5-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)オキシベンゾフラン

実施例48a)で得た5-ヒドロキシベンゾフラン(2.93 g)、塩化ジメチルチオカルバモ(5.4 g)および1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン(4.9 g)をDMF(6 ml)に加え室温で3時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色油状物(4.8 g, 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.38 (3H, s, Me), 3.48 (3H, s, Me), 6.76 (1H, dd, J = 2.2 and 0.8), 7.00 (1H, dd, J = 8.8 and 2.6), 7.27 (1H, d, J = 2.6), 7.49 (1H, d, J = 8.8), 7.64 (1H, d, J = 2.2).

48c) 5-(N,N-ジメチルカルバモイル)チオベンゾフラン

実施例48b)で得た5-(N,N-ジメチルチオカルバモイル)オキシベンゾフラン(4.4 g)を250-260°Cでアルゴン雰囲気下8時間かき混ぜた後、シリカゲルカラムで精製して、題記化合物を淡橙色柱状晶(1.7 g, 39%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.07 (6H, m, Me₂N), 6.76 (1H, dd, J = 2.2 and 1.4), 7.40 (1H, dd, J = 8.5 and 1.8), 7.52 (1H, d, J = 8.5), 7.64 (1H, d, J = 2.2), 7.76 (1H, d, J = 1.8).

48d) 5-メルカプトベンゾフラン

実施例48c)で得た5-(N,N-ジメチルカルバモイル)チオベンゾフラン(1.7 g)と水酸化カリウム(3.3 g)のメタノール(33 ml)溶液を3.5時間還流した。反応液を

室温にもどし、濃塩酸で酸性にした後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を橙色油状物(1.12 g, 97%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.54 (1H, s, SH), 6.69 (1H, dd, J = 2.2 and 1.2), 7.25 (1H, dd, J = 8.4 and 1.8), 7.39 (1H, d, J = 8.4), 7.58 (1H, d, J = 1.8), 7.61 (1H, d, J = 2.2).

48e) 3-(5-ベンゾフラニル)チオプロピオン酸メチル

実施例48d)で得た5-メルカプトベンゾフランとアクリル酸メチルから実施例27a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(85%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.60 (2H, t, J = 7.3), 3.14 (2H, t, J = 7.3), 3.67 (3H, s, Me), 6.74 (1H, dd, J = 2.2 and 0.6), 7.37 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.45 (1H, d, J = 8.8), 7.63 (1H, d, J = 2.2), 7.70 (1H, d, J = 1.8).

48f) 3-(5-ベンゾフラニル)スルホニルプロピオン酸メチル

実施例48e)で得た3-(5-ベンゾフラニル)チオプロピオン酸メチルから実施例24b)と同様にして題記化合物を無色油状物(91%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (2H, t, J = 7.7), 3.47 (2H, t, J = 7.7), 3.62 (3H, s, Me), 6.92 (1H, dd, J = 2.4 and 0.8), 7.68 (1H, d, J = 8.5), 7.80 (1H, d, J = 2.4), 7.86 (1H, dd, J = 2.0 and 8.5), 8.23 (1H, d, J = 2.0).

48g) 3-(5-ベンゾフラニル)スルホニルプロピオン酸

実施例48f)で得た3-(5-ベンゾフラニル)スルホニルプロピオン酸メチルから実施例40c)と同様にして題記化合物(76%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (2H, t, J = 7.5), 3.45 (2H, t, J = 7.5), 6.92 (1H, dd, J = 1.2 and 8.6), 7.68 (1H, d, J = 8.6), 7.79 (1H, d, J = 2.2), 7.86 (1H, dd, J = 2.0 and 8.6), 8.23 (1H, d, J = 2.0).

48h) 3-(1-ベンゾフラン-5-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド

実施例48f)で得た3-(5-ベンゾフラニル)スルホニルプロピオン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色柱状晶(36%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.58-1.89 (4H,

m), 2.77–3.03 (7H, m), 3.53 (2H, t, $J = 7.8$), 3.91–3.99 (2H, m), 4.52–4.72 (1H, m), 6.65 (2H, d, $J = 6.6$), 6.92 (1H, d, $J = 3.2$), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$), 7.88 (1H, dd, $J = 8.7$ and 2.0), 8.24–8.32 (3H, m).

- 5 元素分析値 $C_{22}H_{25}N_3O_4S \cdot 0.25$ ヘキサソとして
 計算値 (%) : C, 62.85; H, 6.40; N, 9.36
 実測値 (%) : C, 62.64; H, 6.56; N, 9.05

実施例49

- 10 3-(5-ベンゾフラニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例48f)で得た3-(5-ベンゾフラニル)スルホニルプロピオン酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(21%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.59–1.78 (4H, m), 2.44 (2.3H, s), 2.47 (0.7H, s), 2.74–2.98 (7H, m), 3.53 (2H, t, $J = 7.9$), 3.91–4.03 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.49–6.56 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 1.7$), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$), 7.80–7.90 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 5.8$), 8.24 (1H, d, $J = 1.7$).

- 15 元素分析値 $C_{23}H_{27}N_3O_4S \cdot 0.3H_2O$ として
 20 計算値 (%) : C, 61.81; H, 6.22; N, 9.40
 実測値 (%) : C, 61.69; H, 6.47; N, 9.43

実施例50

4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド塩酸塩

- 25 実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(2.2 g)のDMF(10 ml)溶液へ氷冷下、WSC(2.1 g)を加え0°Cで30分間かき混ぜた後、実施例42b)で得た4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン(1.52 g)のDMF(5 ml)溶液を加え室温で18時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ少量の水と炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、抽出液

を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲル
 カラムで精製した。生成物をメタノールに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液
 (4 ml)を加えかき混ぜた後、溶媒を留去して題記化合物を無色粉末(1.86 g,

46%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 1.45-1.80 (4H, m), 2.45 (3H, Me),
 2.64-2.73 (3.5H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.05-3.40 (3H, m), 3.59-3.69 (2H,
 5 m), 4.20-4.54 (2.5H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J = 2.2$ and
 8.6), 7.97-8.03 (1H, m), 8.08-8.27 (4H, m), 8.66 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_3O_3 \cdot Cl \cdot HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2EtOAc$ として

計算値 (%) : C, 56.43; H, 5.80; N, 7.65

10 実測値 (%) : C, 56.45; H, 5.77; N, 7.75

実施例51

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピ
 リジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル

51a) 2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチルカルバミン酸
 15 tert-ブチル

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドンと2-アミノエチルカ
 ルバミン酸tert-ブチルから実施例30a)と同様にして題記化合物を黄色油状物
 (98%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.27-1.41 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.92-
 1.97 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.63-2.97 (5H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.48
 20 (1H, m), 3.79-3.86 (2H, m), 4.93 (1H, br s), 6.43-6.55 (2H, m), 8.14
 (1H, d, $J = 5.8$).

51b) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチ
 ル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と実施例
 51a)で得た2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチルカルバミン
 酸tert-ブチルから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(16%)として得
 た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40 and 1.45 (9H, each s), 1.81 (3H, br s), 2.44
 25 and 2.47 (3H, each s), 2.84-3.05 (4H, m), 3.17-3.28 (4H, m), 3.54-3.64
 (2H, m), 3.87-4.38 (3H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.47-6.55 (2H, m), 7.58-

7.64 (1H, m), 7.95-7.98 (4H, m), 8.15-8.22 (1H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 $C_{31}H_{39}ClN_4O_5S \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 58.80; H, 6.53; N, 8.85

実測値 (%) : C, 59.03; H, 6.31; N, 8.72

5

実施例52

N-(2-アセチルアミノエチル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

10

実施例51b)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル(0.13 g)、トリフルオロ酢酸(4 ml)およびトルエン(5 ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。残留物を塩化メチレン(10 ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.21 g)と無水酢酸(0.11 g)を加え室温で3時間かき混ぜた。反応液を飽和重層水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製し、題記化合物を無色固体(0.10 g, 85%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52-1.85 (4H, m), 1.92 and 2.01 (3H, each s), 2.45 and 2.47 (3H, each s), 2.80-3.06 (4H, m), 3.30-3.34 (4H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.83-4.03 (3H, m), 6.29 (1H, br s), 6.48-6.56 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.79-8.00 (4H, m), 8.15-8.22 (1H, m), 8.50 and 8.53 (1H, each s).

15

20

元素分析値 $C_{28}H_{33}ClN_4O_4S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1EtOAc$ として

計算値 (%) : C, 59.33; H, 6.10; N, 9.74

実測値 (%) : C, 59.20; H, 6.26; N, 9.51

実施例53

25

N-(2-アミノエチル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

53a) 2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチルカルバミン酸tert-ブチル

1-(4-ピリジル)-4-ピペリドンと2-アミノエチルカルバミン酸tert-ブチルから実施例30a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(93%)として得た。NMR

(CDCl₃) δ : 1.25-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.90-2.05 (2H, m), 2.65-3.05 (5H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.75-3.92 (2H, m), 4.91 (1H, br s), 6.60-6.75 (2H, m), 8.20-8.28 (2H, m).

53b) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.3 g)と実施例53a)で得た2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチルカルバミン酸tert-ブチル(0.37 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液へWSC(0.3 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を濃縮、炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.34 g, 56%)を得、そのまま次の反応に用いた。

53c) N-(2-アミノエチル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]プロパンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

実施例53b)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチルから実施例25a)と同様にして題記化合物を無色粉末(88%)として得た。NMR (CD₃OD) δ : 1.64-2.05 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.3), 3.05 (2H, t, J = 7.2), 3.15-3.40 (2H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.3), 3.70 (2H, t, J = 7.2), 4.10-4.48 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8), 7.66 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.90-8.20 (6H, m), 8.59 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₉ClN₄O₃S·2CF₃CO₂H·2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 45.52; H, 4.61; N, 7.32

実測値 (%) : C, 45.67; H, 4.60; N, 7.32

実施例54

N-(2-アセチルアミノエチル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例53b)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-

N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ] エチルカルバミン酸tert-ブチルと無水酢酸から実施例52)と同様にして題記化合物を無色粉末(66%)として得た。 NMR (CD₃OD) δ : 1.56-2.00 (4H, m), 1.99 and 2.03 (3H, each s), 2.78-3.10 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.70-4.50 (3H, m), 6.30-6.50 (1H, m), 6.60-6.75 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.90-8.00 (4H, m), 8.18-8.38 (2H, m), 8.49 and 8.52 (1H, each s).

元素分析値 C₂₇H₃₁ClN₄O₄S・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.74; H, 5.84; N, 10.15

実測値 (%) : C, 59.02; H, 5.94; N, 10.26

実施例55

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-(2-メチルスルホニルアミノエチル)-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例53b)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ] エチルカルバミン酸tert-ブチルと塩化メタンスルホニルから実施例52)と同様にして題記化合物を無色粉末(66%)として得た。 NMR (CD₃OD) δ : 1.60-2.00 (4H, m), 2.80-3.10 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.10-3.65 (6H, m), 3.80-4.50 (3H, m), 5.30-5.70 (1H, m), 6.58-6.72 (2H, m), 7.56-7.68 (1H, m), 7.88-8.05 (4H, m), 8.20-8.35 (2H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₃₁ClN₄O₅S₂・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 53.10; H, 5.48; N, 9.53

実測値 (%) : C, 53.14; H, 5.34; N, 9.60

実施例56

2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エタンスルホンアミド

56a) N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エタンスルホンアミド

実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジン(1.89 g)とトリエチルアミン(4.04 g)の塩化メチレン(40 ml)溶液へ塩化2-クロロエタンスルホニル(2.45 g)の塩化メチレン(3 ml)溶液を氷冷下、滴下した。反応液を0℃で1時

間かき混ぜた後、重層水で希釈しクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色固体(1.0 g, 36%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.85 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.90-4.05 (3H, m), 5.96 (1H, d, J = 9.6), 6.24 (1H, d, J = 16.4), 6.44 (1H, dd, J = 9.6 and 16.4), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 8.28 (2H, d, J = 6.6).

56b) 2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エタンスルホンアミド

実施例56a)で得たN-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エタンスルホンアミド(0.32 g)の塩化メチレン(10 ml)-メタノール(3 ml)溶液へ実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(0.22 g)の塩化メチレン(3 ml)溶液を滴下し、さらに室温で10時間かき混ぜた。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色固体(0.27 g, 51%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.90 (4H, m), 2.74 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.80-3.95 (3H, m), 6.62 (2H, d, J = 6.6), 7.47 (2H, d, J = 8.8), 7.74 (2H, d, J = 8.8), 7.82 (2H, s), 8.27 (2H, d, J = 6.6).

元素分析値 C₂₃H₂₆N₃O₂S₂Cl \cdot 0.25H₂Oとして

計算値(%) : C, 57.48; H, 5.56; N, 8.74

実測値(%) : C, 57.46; H, 5.71; N, 8.54

実施例57

2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エタンスルホンアミド

実施例56b)で得た2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エタンスルホンアミド(0.24 g)から実施例2b)と同様にして題記化合物を無色固体(50 mg, 20%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.90 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.85-4.05 (3H, m), 6.69 (2H, d, J = 6.6), 7.65 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.05 (4H, m), 8.19 (2H, d, J = 6.6), 8.50 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₆N₃O₄S₂Cl \cdot 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 53.43; H, 5.26; N, 8.13

実測値 (%) : C, 55.36; H, 5.51; N, 8.14

実施例58

5 N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-4-(4-ビニルフェニル)スルホニルブタンアミド

58a) 4-(4-ブロモフェニル)スルホニル酪酸エチル

4-ブロモチオフェノール(1.80 g)のエタノール(50 ml)溶液へナトリウムエトキシド(1.02 g)および4-ブロモ酪酸エチル(2.34 g)を加え室温で16時間かき混ぜた。反応液を濃縮乾固し、残留物に希塩酸を加えpH1とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残留物にヘキサン-酢酸エチルを加え、析出した不溶物をろ取、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル(100 ml)に溶解し、水冷下にmCPBA(5 g)を加えた。反応液に飽和重曹水を加え2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物を氷冷したヘキサンを加え結晶化して題記化合物を無色結晶(2.38 g, 71%)として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(3H, t, J = 7.2), 1.92-2.10 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.0), 3.12-3.25 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.2), 7.70-7.85 (4H, m).

58b) 4-(4-ビニルフェニル)スルホニル酪酸エチル

実施例58a)で得た4-(4-ブロモフェニル)スルホニル酪酸エチル(1.78 g)、ジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(II)(0.09 g)および塩化リチウム(1.92 g)のDMF(50 ml)混合液へアルゴン気流下、トリブチル(ビニル)スズ(1.83 ml)を加えた。90°Cで1時間かき混ぜた後、反応液を冷却し、氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色油状物(1.34 g, 75%)として得たNMR(CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J = 7.1), 1.90-2.10 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.0), 3.10-3.25 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.1), 5.47 (1H, d, J = 11.0), 5.92 (1H, d, J = 17.6), 6.77 (1H, dd, J = 11.0 and 17.6), 7.43 (2H, d, J = 6.6), 7.87 (2H, d, J = 6.6).

58c) 4-(4-ビニルフェニル)スルホニル酪酸

実施例58b)で得た4-(4-ビニルフェニル)スルホニル酪酸エチル(1.34 g)から実施例12b)と同様にして題記化合物を無色結晶(0.93 g, 77%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.92-2.15 (2H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.0), 3.10-3.30 (2H, m), 5.48 (1H, d, J = 10.6), 5.92 (1H, d, J = 17.6), 6.77 (1H, dd, J = 10.6 and 17.6), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 6.6), 7.8 (2H, dd, J = 2.0 and 6.6).

58d) N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-4-(4-ビニルフェニル)スルホニルブタンアミド

実施例58c)で得た4-(4-ビニルフェニル)スルホニル酪酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例42c)と同様にして題記化合物を無色粉末(26%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-2.26 (6H, m), 2.45 (3H, s), 2.46-2.70 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-3.10 (2H, m), 3.25 (2H, t, J = 7.3), 3.75-4.05 (2.3H, m), 4.65-4.80 (0.7H, m), 5.47 (1H, d, J = 11.0), 5.91 (1H, d, J = 17.6), 6.45-6.65 (2H, m), 6.77 (1H, dd, J = 11.0, 17.6), 7.57 (2H, d, J = 8.3), 7.86 (2H, d, J = 8.3), 8.10-8.25 (1H, m).

元素分析値 C₂₄H₃₁N₃O₃S·1.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 62.47; H, 7.25; N, 9.11

実測値 (%) : C, 62.21; H, 7.25; N, 9.15

実施例59

N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]-4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロパンアミド

59a) 3-(4-ブロモフェニル)チオプロピオン酸tert-ブチル

4-ブロモチオフェノールと4-ブロモプロピオン酸エチルから実施例27a)と同様にして題記化合物を無色針状晶(93%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.4), 3.11 (2H, d, J = 7.4), 7.10-7.28 (2H, m), 7.35-7.48 (2H, m).

59b) 3-(4-ブロモフェニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル

実施例59a)で得た3-(4-ブロモフェニル)チオプロピオン酸tert-ブチルから実

施例24b)と同様にして題記化合物を無色結晶(79%)として得た。NMR (CDCl₃)
 δ : 1.41 (9H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.7), 3.86 (2H, t, J = 7.7), 7.70-
 7.90 (4H, m).

59c) 4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル

- 5 実施例59b)で得た3-(4-ブロモフェニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル
 から実施例58b)と同様にして題記化合物を無色結晶(82%)として得た。 NMR
 (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.9), 3.39 (2H, t, J = 7.9),
 5.48 (1H, d, J = 11.0), 5.92 (1H, d, J = 17.6), 6.77 (1H, dd, J = 11.0
 and 17.6), 7.58 (2H, d, J = 8.8), 7.86 (2H, d, J = 8.8).

10 59d) 4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロピオン酸

- 実施例59c)で得た4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル
 (1.45g)をトリフルオロ酢酸(4 ml)に溶解して室温で2時間かき混ぜた。トルエン
 を加え濃縮乾固、再度トルエンを加え結晶化して題記化合物を無色結晶(1.15 g,
 97%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (2H, t, J = 7.7), 3.41 (2H, t, J =
 15 7.7), 5.48 (1H, d, J = 11.0), 5.92 (1H, d, J = 17.6), 6.77 (2H, dd, J =
 11.0 and 17.6), 7.58 (2H, d, J = 8.4), 7.86 (2H, d, J = 8.4), 9.34 (1H,
 br s).

59e) N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]-4-(4-ビニルフェニル)スル
 ホニルプロパンアミド

- 20 実施例59d)で得た4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロピオン酸と実施例30a)
 で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例42c)と同様にして
 題記化合物を無色粉末(36%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.57-2.00 (4H, m),
 2.70-3.06 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.49 (2H, t, J = 7.7), 3.80-4.10 (2H,
 m), 4.50-4.80 (1H, m), 5.49 (1H, d, J = 11.0), 5.93 (1H, d, J = 17.6),
 25 6.60-6.72 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J = 11.0 and 17.6), 7.59 (2H, d, J =
 8.0), 7.88 (2H, d, J = 8.0), 8.20-8.37 (2H, m).

元素分析値 C₂₂H₂₇N₃O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 62.53; H, 6.68; N, 9.94

実測値 (%) : C, 62.68; H, 6.71; N, 10.54

実施例60

N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロパンアミド

- 5 実施例59d)で得た4-(4-ビニルフェニル)スルホニルプロピオン酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例42c)と同様にして題記化合物を無色粉末(31%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-2.00 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 4.50-4.76 (1H, m), 5.49 (1H, d, J = 11.0), 5.93 (1H, d, J = 17.6), 6.44-6.60 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J = 11.0 and 17.6), 7.59 (2H, J = 8.8), 7.88 (2H, d, J = 8.8), 8.16 (1H, d, J = 6.0).

元素分析値 C₂₃H₂₉N₃O₃S・H₂Oとして

計算値 (%) : C, 62.00; H, 7.01; N, 9.43

実測値 (%) : C, 62.19; H, 6.95; N, 9.59

15 実施例61

3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸

61a) 3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)アミノプロピオン酸ベンジル

- 20 4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルと3-アミノプロピオン酸ベンジルトルエンスルホン酸塩から実施例30a)と同様にして題記化合物を無色油状物(88%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.72-1.90 (2H, m), 2.50-2.90 (3H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.4), 2.94 (2H, t, J = 6.4), 3.90-4.10 (2H, m), 5.14 (2H, s), 7.35 (5H, s).

- 25 61b) 3-[N-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]アミノ]プロピオン酸ベンジル

実施例61a)で得た3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)アミノプロピオン酸ベンジルと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例42b)と同様にして題記化合物を無色油状物(71%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (4.5H, s), 1.48 (4.5H, s), 1.50-2.10 (4H, m), 2.40-3.00 (6H, m), 3.35-4.35 (7H, m), 5.08 (1H, s), 5.14 (1H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 7.52-7.62 (1H, m), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

61c) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸ベンジル

実施例61b)で得た3-[N-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]アミノ]プロピオン酸ベンジルと4-ブロモピリジン塩酸塩から実施例41c)と同様にして題記化合物を無色粉末(33%)として得た。

61d) 3-[N-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]アミノ]プロピオン酸ベンジル

実施例61c)で得た3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸ベンジル(0.13 g)の25%臭化水素酢酸溶液(2 ml)溶解を室温で2時間かき混ぜた。反応液を濃縮乾固、残留物に水を加えエーテルで洗浄、水層を濃縮、残留物をCHP-20カラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.09 g, 88%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20-1.76 (4H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.23-2.55 (1H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 3.30-3.45 (1H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.78-4.10 (3H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.2), 6.81 (1H, d, J = 6.6), 7.64-7.78 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.05-8.35 (5H, m), 8.61 (1H, s), 8.66 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈ClN₃O₅S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.93; H, 5.42; N, 7.80

実測値 (%) : C, 57.79; H, 5.45; N, 7.55

実施例62

1-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]ブタノイル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン

実施例24c)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸と1-(4-ピリジル)ピペラジンから実施例42c)と同様にして題記化合物を無色結晶(63%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.10-2.20 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 6.8), 3.25-3.45 (4H, m), 3.33 (2H, t, J = 7.2), 3.55-3.80 (4H, m), 6.65 (2H, d, J = 6.4), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.32 (2H, d, J = 6.4), 8.47 (1H, s).

- 5 元素分析値 C₂₃H₂₄ClN₃O₃S·0.1H₂Oとして
 計算値 (%) : C, 60.08; H, 5.31; N, 9.14
 実測値 (%) : C, 59.92; H, 5.33; N, 9.22

実施例63

- 10 1-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン

- 実施例27b)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と1-(4-ピリジル)ピペラジンから実施例42c)と同様にして題記化合物を無色結晶(48%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.85-3.00 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 5.4), 3.38 (2H, t, J = 5.4), 3.50-3.75 (6H, m), 6.64 (2H, d, J = 6.6), 7.58 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.88-8.00 (4H, m), 8.32 (2H, d, J = 6.6), 8.48 (1H, s).

15 元素分析値 C₂₂H₂₂ClN₃O₃S·0.1H₂Oとして
 計算値 (%) : C, 59.28; H, 5.02; N, 9.43
 実測値 (%) : C, 59.16; H, 5.00; N, 9.37

- 20 実施例64

4-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

64a) 塩化6-ブロモナフチタレン-2-スルホニル

- 25 6-アミノナフタレン-2-スルホン酸(111.6 g)の23.5%臭化水素酸(500 ml)けん濁液へ-5~0°Cで亜硝酸ナトリウム(41.4 g)を40分かけて加えた。反応混合物を0°Cで30分間かき混ぜた後、臭化銅(78.9 g)の47%臭化水素酸(100 ml)溶液へ60~70°Cで少量づつ加えた。反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、氷冷した。析出した沈殿物をろ取、冷水とジイソプロピルエーテルで洗浄して6-ブロモナフタレン-2-スルホン酸(116 g)を得た。

得られた6-ブロモナフタレン-2-スルホン酸(116 g)のDMF(300 ml)にけん濁液へ塩化チオニル(109 ml)を滴下した。反応混合物を室温で1.5時間かき混ぜた後、氷水-酢酸エチルへ注ぎ込んだ。析出物をろ取、シリカゲルカラムにより精製した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液をシリカゲルカラムにより精製し、先の生成物と合わせてヘキサンで洗浄して題記化合物を無色結晶(99.5 g, 65.1%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 7.78 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.90-8.07 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 1.4), 8.58 (1H, s).

64b) 3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸メチル

実施例64a)で得た塩化6-ブロモナフチタレン-2-スルホニル(17.0 g)のTHF(100 ml)溶液を窒素気流下に室温で水素化ほう素ナトリウム(4.21 g)のTHF(200 ml)にけん濁液へ滴下した。反応混合物を40°Cで4時間かき混ぜた後、氷(250 g)へかき混ぜながらゆっくり注いだ。次いで、6N塩酸(83 ml)を滴下し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を減圧濃縮して得た淡黄色個体を酢酸エチル(100 ml)にけん濁し、トリエチルアミン(8.44 ml)とアクリル酸メチル(5.26 ml)を加え、15時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮乾固し、残留物へエタノール(150 ml)を加えて再度濃縮乾固した後、エタノール(150 ml)に熱時溶解した。不溶物をろ去し、ろ液を室温で3時間かき混ぜ、さらに氷冷下で1時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取、乾燥して題記化合物を淡黄色結晶(14.2 g, 72%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.80 (2H, t, J = 7.7), 3.51 (2H, t, J = 7.7), 3.60 (3H, s), 7.73 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-7.98 (4H, m), 8.13 (1H, m).

64c) 3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸

実施例64b)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸メチル(14.1 g)の酢酸溶液(80 ml)へ濃硫酸(8 ml)と水(8 ml)を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液を氷(300 g)に注ぎ、氷冷下に30分かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、冷水で洗浄した後、乾燥して題記化合物を灰色粉末(13.5 g, 99%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.82 (2H, t, J = 7.5), 3.48 (2H, t, J = 7.5), 7.73 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.84-7.97 (3H, m), 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, br).

64d) 4-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例64c)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(12.36 g)と
HOBt(8.27 g)のDMF(200 ml)溶液へトリエチルアミン(10.93 g)とWSC(10.35 g)
5 を室温で加えた。次に実施例42b)で得た4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-ピリジル)
ピペリジン (7.39 g)を室温で加えた。反応液を室温で3時間かき混ぜた後、減圧
濃縮した。得られた残留物に5%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム
で精製した。得られた淡黄色生成物を酢酸エチルによって結晶化し、エタノール、
10 酢酸エチル-メタノール、エタノール、酢酸メチル-メタノールの順に再結晶操作
を繰り返して題記化合物を白色粉末(5.2 g, 27%)として得た。NMR (CDCl₃) δ:
1.57-1.88 (4H, m), 2.45 and 2.47 (3H, each s), 2.76-3.03 (7H, m), 3.55-3.60 (2H,
m), 3.83-4.03 (2H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 6.47-6.57 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J =
1.5 and 8.7), 7.87-7.97 (3H, m), 8.14-8.22 (2H, m), 8.48 (1H, s).

15 元素分析値 C₂₅H₂₈BrN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 56.60; H, 5.32; N, 7.92

実測値 (%) : C, 56.42; H, 5.09; N, 7.86

実施例65

20 3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例64c)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(343 mg)と
実施例42b)で得た4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン(200 mg)の
DMF(20 ml)溶液へWSC(358 mg)を加え室温で15時間かき混ぜた。反応液を減
圧濃縮し、残留物へ重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸
25 ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムで精
製して題記化合物を無色結晶(145 mg, 28%)として得た。NMR (CDCl₃) δ:
1.50-1.85 (4H, m), 2.76 and 2.83 (3H, s), 2.80-3.03 (4H, m), 3.58 (2H, t,
J = 7.7), 3.93 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.63-6.70 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J
= 1.8 and 8.8), 7.80-7.95 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.20-8.35 (2H, m), 8.47

(1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{26}N_3O_3SBr \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 54.86; H, 5.18; N, 8.00

実測値 (%) : C, 54.98; H, 5.20; N, 8.04

5 実施例66

3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸

66a) 3-[N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸ベンジ
ル

10 β -アラニンベンジルエステルパラトルエンスルホン酸塩と実施例42a)で得た
1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドンから実施例30a)と同様にして題記化合物を
黄色油状物(64%)として得た。NMR ($CDCl_3 + D_2O$) δ : 1.22-1.50 (2H, m),
1.80-2.02 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 6.4$), 2.58-2.80 (1H,
15 m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.46-6.58 (2H,
m), 7.28-7.42 (5H, m), 8.11 (1H, d, $J = 5.6$).

66b) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[1-(2-メチル-4-
ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸ベンジル

実施例66a)で得た3-[N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピ
オン酸ベンジルと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオ
20 ン酸(0.3 g)から実施例53b)と同様にして題記化合物を無色油状物(35%)として得
た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48-1.88 (4H, m), 2.44 and 2.47 (3H, s, each),
2.38-3.06 (6H, m), 3.36-4.06 (7H, m), 5.07 and 5.12 (2H, s, each), 6.40-
6.58 (2H, m), 7.24-7.46 (5H, m), 7.52-7.66 (1H, m), 7.86-8.00 (4H, m),
8.10-8.24 (1H, m), 8.47 (1H, s).

25 66c) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[1-(2-メチル-4-
ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸

実施例66b)で得た3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-
[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸ベンジルから実施例
61d)と同様にして題記化合物を無色粉末(98%)として得た。NMR

(DMSO₆+D₂O) δ: 1.22-1.72 (4H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.30 and 2.32 (3H, s, each), 2.34-2.54 (1H, m), 2.54-2.98 (4H, m), 3.02-3.20 (1H, m), 3.28-3.46 (1H, m), 3.54-3.72 (2H, m), 3.74-4.06 (3H, m), 6.52-6.74 (2H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 7.90-8.06 (2H, m), 8.10-8.32 (3H, m), 8.61 and 8.66 (1H, s, each).

元素分析値 C₂₇H₃₀N₃O₅SCl·0.5H₂O·0.2EtOHとして

計算値 (%) : C, 58.53; H, 5.77; N, 7.47

実測値 (%) : C, 58.36; H, 5.96; N, 7.22

実施例67

3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル

実施例66c)で得た3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸(0.22 g)と濃硫酸(0.22 ml)のエタノール(4.0 ml)溶液を室温で6時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物をCHP-20カラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.18 g, 77%)として得た。NMR (CD₃OD) δ: 1.10-1.25 (3H, m), 1.40-1.85 (4H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.37 and 2.39 (3H, s, each), 2.43-2.62 (1H, m), 2.65-3.02 (4H, m), 3.20-3.38 (1H, m), 3.45-3.75 (3H, m), 3.80-4.15 (5H, m), 6.54-6.74 (2H, m), 7.65 (1H, dt, J = 2.2 and 8.8), 7.88-8.18 (5H, m), 8.54 and 8.57 (1H, s, each).

元素分析値 C₂₉H₃₄N₃O₅SCl·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 59.94; H, 6.07; N, 7.23

実測値 (%) : C, 60.03; H, 5.80; N, 7.00

実施例68

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-[3-オキシ-3-(1-オキシチオモルホリン-4-イル)プロピル]プロピオンアミド

実施例66c)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸(0.25 g)、チオモルホリン 1-オキシドトリフルオロ酢酸塩(0.14 g)、WSC(0.13 g)およびジイソプロ

ピルアミン(0.24 ml)のDMF(5.0 ml)溶液を室温で24時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレンに溶かし重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末として得た。NMR (CD₃OD) δ : 1.40–1.90 (4H, m), 2.10–2.53 (4H, m), 2.62–3.40 (10H, m), 3.45–3.75 (4H, m), 3.78–4.40 (6H, m), 6.57–6.75 (2H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.90–8.20 (5H, m), 8.53–8.63 (1H, m).

元素分析値 C₃₁H₃₇N₄O₅S₂Cl₁·0.7H₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.60; H, 5.88; N, 8.52

実測値 (%) : C, 56.65; H, 6.22; N, 8.89

実施例69

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2,N-ジメチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

69a) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(2.0 g)、メタクリル酸エチル(2.22 ml)およびナトリウムエトキシド(0.1 g)のエタノール溶液(40 ml)を50℃で16時間かき混ぜた後、沈殿物をろ去し、ろ液を1N塩酸でpH5に調節した。溶液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して題記化合物を褐色粉末(1.6 g, 73%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.19–1.34 (6H, m), 2.62–2.82 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J = 7.0 and 13.2), 3.37 (1H, dd, J = 7.0 and 13.2), 4.12 (1H, q, J = 7.0), 7.36–7.50 (2H, m), 7.62–7.79 (4H, m).

69b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチルプロピオン酸

実施例69a)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-2-メチルプロピオン酸エチルから実施例27b)と同様にして題記化合物を褐色粉末(49%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, t, J = 7.0), 2.96–3.24 (2H, m), 3.64–3.82 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.84–8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

69c) 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジ-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例69b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチルプロピオン酸と

4-メチルアミノピペリジ-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから実施例42c)と同様にして題記化合物を無色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.90 (7H, m), 1.46 and 1.48 (3H, s, each), 2.50-2.95 (2H, m), 2.65 and 2.90 (9H, s, each), 3.00-3.20 (1H, m), 3.30-3.65 (1H, m), 3.70-4.50 (4H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.84-7.98 (4H, m), 8.40-8.48 (1H, m).

69d) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2,N-ジメチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例69c)で得た4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジ-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.47 g)、トリフルオロ酢酸(4 ml)およびトルエン(4 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。得られた残留物、4-クロロ-2-メチルピリジン(0.14 g)、酢酸ナトリウム(0.09 g)と酢酸(4.0 ml)を混合し、130℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に塩化メチレンを加え、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.15 g)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, d, J = 7.0), 1.20-2.00 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-4.10 (7H, m), 2.90 (1H, s), 4.40-4.60 (1H, m), 6.44-6.58 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.84-7.98 (4H, m), 8.10-8.22 (1H, m), 8.45 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₃₀N₃O₃SCl・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 61.34; H, 6.14; N, 8.25

実測値(%) : C, 61.66; H, 6.19; N, 8.12

実施例70

N-(2-アミノエチル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド二塩酸塩

実施例51)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチル(0.15 g)の酢酸エチル(1 ml)溶液へ4N塩化水素酢酸エチル溶液(3.0 ml)を加え室温で13時間かき混ぜた後、減圧濃縮し、残留物をろ取、乾燥して題記化合物を無色粉末(0.16 g, 定量的)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 1.58-1.79 (4H, m), 2.46-

2.49 (3H, m), 2.69–2.94 (4H, m), 3.27–3.65 (6H, m), 4.01–4.34 (3H, m),
7.08–7.14 (2H, m), 7.73–8.32 (6H, m), 8.66–8.69 (1H, m).

元素分析値 $C_{26}H_{33}N_4ClO_3S \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 48.64; H, 6.12; N, 8.73

5 実測値 (%) : C, 48.54; H, 5.96; N, 8.47

実施例71

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

10 実施例70で得たN-(2-アミノエチル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミドとホルマリンから実施例
24dと同様にして題記化合物を無色粉末(73%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ :
1.60–1.63 (2H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 2.19 and 2.21 (6H, each s), 2.29–
2.40 (2H, m), 2.44 and 2.47 (3H, each s), 2.84–3.03 (4H, m), 3.22–3.30
(2H, m), 3.56–3.63 (2H, m), 3.87–4.36 (3H, m), 6.47–6.56 (2H, m), 7.57–
15 7.63 (1H, m), 7.92–7.97 (4H, m), 8.14–8.21 (1H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{28}H_{35}N_4ClO_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 60.91; H, 6.57; N, 10.15

実測値 (%) : C, 61.02; H, 6.82; N, 10.08

実施例72

20 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-(2-メトキシエチル)-N-[1-(2-メチル-4-ピリ
ジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

72a) N-(2-メトキシエチル)-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-アミノピペリジン

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドンと2-メトキシエチルア
ミンから実施例24dと同様にして題記化合物を無色油状物(71%)として得た。

25 NMR ($CDCl_3$) δ : 1.32–1.51 (2H, m), 1.93–1.99 (2H, m), 2.44 (3H, s),
2.64–2.97 (5H, m), 3.37 (3H, m), 3.49–3.54 (2H, m), 3.79–3.87 (2H, m),
6.49–6.55 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 5.8$).

72b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-(2-メトキシエチル)-N-[1-(2-メチル-4-ピリ
ジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例72a)で得たN-(2-メトキシエチル)-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-アミノピペリジンと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例53b)と同様にして題記化合物を無色粉末(10%)として得た。NMR

(CDCl₃) δ: 1.62-1.93 (4H, m), 2.44 and 2.47 (3H, each s), 2.77-3.24 (8H, m), 3.34 and 3.39 (3H, each s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.86-4.32 (3H, m), 6.46-6.54 (2H, m), 7.52-7.62 (1H, m), 7.89-7.97 (4H, m), 8.17-8.28 (1H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₂N₃ClO₄S·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 59.17; H, 6.25; N, 7.67

実測値 (%) : C, 59.06; H, 6.04; N, 7.43

実施例73

2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

73a) 2-アミノエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

N-メチルエチレンジアミン(15.41 g)のTHF(400 ml)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(13.62 g)のTHF(100 ml)溶液を0°Cで1時間かけて加え、さらに室温で17時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を飽和食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物を無色油状物(1.29 g, 10%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (2H, br s), 1.46 (9H, s), 2.82 (2H, t, J = 6.6), 2.88 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 6.4).

73b) メチル[2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノエチル]カルバミン酸tert-ブチル

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドンと実施例73a)で得た2-アミノエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルとから実施例24d)と同様にして題記化合物を無色油状物(73%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.31-1.56 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-1.97 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.69-2.99 (8H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.6), 3.78-3.85 (2H, m), 6.48-6.54 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.8).

73c) 2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

実施例73b)で得たメチル[2-[[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例53b)と同様にして題記化合物を無色粉末(55%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.38-1.45 (9H, m), 1.67-1.77 (3H, m), 2.44 and 2.47 (3H, each s), 2.83-3.10 (7H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 3.53-4.40 (6H, m), 6.47-6.55 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.90-7.97 (4H, m), 8.14-8.21 (1H, m), 8.48 (1H, br s).

元素分析値 C₃₂H₄₁N₄ClO₅S·0.9H₂Oとして

計算値 (%) : C, 59.55; H, 6.68; N, 8.68

実測値 (%) : C, 59.71; H, 6.98; N, 8.78

実施例74

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド二塩酸塩

実施例73c)で得た2-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルから実施例70)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-1.80 (4H, m), 2.40-2.47 (3H, m), 2.60-2.71 (3H, m), 2.78-3.08 (4H, m), 3.19-3.66 (6H, m), 4.08-4.34 (3H, m), 7.09-7.22 (2H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.13-8.32 (4H, m), 8.64-8.69 (1H, m).

元素分析値 C₂₇H₃₅N₄Cl₃O₃S·H₂O·EtOAcとして

計算値 (%) : C, 52.58; H, 6.41; N, 7.91

実測値 (%) : C, 52.33; H, 6.42; N, 7.99

実施例75

N-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)エチル]-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例74)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[2-(メチルアミノ)エチル

ル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド二塩酸塩(0.20 g)、無水酢酸(0.20 g)およびトリエチルアミン(0.40 g)の塩化メチレン(10 ml)溶液を室温で20時間かき混ぜた後、飽和重曹水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.13 g, 69%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.63-1.94 (4H, m), 2.02-2.10 (3H, m), 2.44 and 2.47 (3H, each s), 2.79-4.02 (13H, m), 6.47-6.55 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.94-7.99 (4H, m), 8.14-8.24 (1H, m), 8.49 and 8.53 (1H, each s).

元素分析値 C₂₉H₃₅N₄ClO₄S·H₂O·0.2EtOAcとして

計算値 (%) : C, 58.99; H, 6.41; N, 9.23

実測値 (%) : C, 58.92; H, 6.29; N, 9.14

実施例76

3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

76a) 3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロピオン酸

塩化3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルフィニル(3.10 g)を亜硫酸ナトリウム(1.39 g)と炭酸ナトリウム(1.68 g)の水溶液(25 ml)へ75℃で加え、その温度で1.5時間かき混ぜた後、水酸化ナトリウム(1.0 g)の水溶液(1 ml)とブromoこはく酸(4.93 g)を加え、110℃で20時間かき混ぜた。析出した沈殿物をろ取、水洗、乾燥して題記化合物を無色粉末(2.59 g, 75%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 2.63 (2H, t, J = 7.0), 3.50 (2H, t, J = 7.0), 5.06 (2H, d, J = 1.0), 7.19 (1H, d, J = 1.8), 7.24 (1H, dd, J = 1.8 and 8.0), 7.41 (1H, d, J = 8.0), 7.48 (1H, s).

76b) 3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例76a)で得た3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロピオン酸(0.35 g)と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジン(0.20 g)のDMF(20 ml)溶液へDMTMM(0.42 g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物へ重曹水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色結晶(29%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.80 (4H, m), 2.84 (3H, s), 2.75-3.00 (4H, m), 3.50 (2H, t, J = 7.0), 3.93 (2H, m), 4.63 (1H, m), 5.04 (2H, d, J = 1.2), 6.65 (2H, d, J = 6.6), 7.04 (1H, d, J = 8.2), 7.10 (1H, d, J = 1.8), 7.14 (1H, dd, J = 1.8 and 8.2), 7.31 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 6.6).

元素分析値 C₂₃H₂₆N₃O₄SBr·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 52.18; H, 5.14; N, 7.94

実測値 (%) : C, 52.05; H, 5.02; N, 7.78

実施例77

3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例76a)で得た3-(7-ブromo-2H-クロメン-3-イル)スルホニルプロピオン酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(53%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.90 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.75-3.00 (4H, m), 3.49 (2H, t, J = 7.2), 3.93 (2H, m), 4.62 (1H, m), 5.04 (2H, d, J = 1.2), 6.45-6.60 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.2), 7.11 (1H, d, J = 1.8), 7.14 (1H, dd, J = 1.8 and 8.2), 7.30 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 6.2).

元素分析値 C₂₄H₂₈N₃O₄SBr·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 53.04; H, 5.38; N, 7.73

実測値 (%) : C, 52.87; H, 5.41; N, 7.61

実施例78

3-(5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

78a) 3-(5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)スルホニルプロピオン酸

塩化5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン-2-スルフィニルから実施例76a)と同様にして題記化合物(30%)を得た。NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ : 2.72 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.6), 3.59 (2H, d, J = 7.6), 7.49 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8),

7.80 (1H, d, J = 8.8), 7.83 (1H, d, J = 1.8).

78b) 3-(5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例78a)で得た3-(5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)スルホニルプロピオン酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(46%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.42-1.90 (4H, m), 2.45 and 2.47 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.75 and 2.82 (3H, s), 2.80-3.05 (4H, m), 3.68 (2H, t, J = 7.7), 3.92 (2H, m), 4.54 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80 (1H, d, J = 8.8), 7.85 (1H, d, J = 1.8), 8.15 and 8.20 (1H, d, J = 6.0).

元素分析値 C₂₄H₂₈N₃O₃S₂Cl·0.25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.46; H, 5.63; N, 8.23

実測値 (%) : C, 56.45; H, 5.75; N, 8.40

実施例79

3-(4'-クロロビフィニル-4-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

79a) 3-(4'-クロロビフェニル-4-イル)スルホニルプロピオン酸

塩化4'-クロロビフェニル-4-スルフィニルから実施例76a)と同様にして題記化合物を無色固体(54%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 2.56 (2H, t, J = 7.6), 3.58 (2H, d, J = 7.6), 7.52 (2H, d, J = 8.8), 7.71 (2H, d, J = 8.8), 7.93 (2H, d, J = 8.8), 8.10 (2H, d, J = 8.8).

79b) 3-(4'-クロロビフィニル-4-イル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例79a)で得た3-(4'-クロロビフェニル-4-イル)スルホニルプロピオン酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(49%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.55-2.00 (4H, m), 2.45 and 2.47 (3H, s), 2.78 and 2.85 (3H, s), 2.75-3.05 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.7), 3.94 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.8), 7.56 (2H, d, J = 8.8), 7.75 (2H, d, J = 8.4), 8.00 (2H, d, J = 8.4),

8.16 (1H, d, J = 6.2).

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_3O_3SCl$ として

計算値 (%) : C, 63.33; H, 5.91; N, 8.21

実測値 (%) : C, 63.05; H, 6.14; N, 8.44

5 実施例80

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

80a) 3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]スルホニルプロピオン酸

10 塩化3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]スルフィニルから実施76a)と同様に
して題記化合物を無色固体(34%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 2.66 (2H,
t, J = 7.2), 3.41 (2H, d, J = 7.2), 7.50 (2H, s), 7.70 (4H, s).

80b) 3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

15 実施例80a)で得た3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]スルホニルプロピオン
酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実
施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(67%)として得た。NMR (CDCl₃)
 δ : 1.50-1.90 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.77 and 2.84 (3H, s), 2.75-3.05
(4H, m), 3.50 (2H, t, J = 7.1), 3.93 (2H, m), 4.63 (1H, m), 6.45-6.60
(2H, m), 6.88 (1H, d, J = 15.8), 7.39 (2H, d, J = 8.4), 7.53 (1H, d, J =
20 15.8), 7.58 (2H, d, J = 8.4), 8.15 (1H, d, J = 6.6).

元素分析値 $C_{23}H_{28}N_3O_3SBr \cdot 0.9H_2O$ として

計算値 (%) : C, 52.85; H, 5.75; N, 8.04

実測値 (%) : C, 52.99; H, 5.67; N, 7.70

実施例81

25 (E)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

81a) 6-クロロナフタレン-2-スルフィン酸ナトリウム

亜硫酸ナトリウム(15.1 g)と炭酸ナトリウム(10.1 g)の水溶液(150 ml)に実施
例1c)で得た塩化6-クロロナフチタレン-2-スルホニル(15.7 g)を70°Cで加え、そ

の温度で2時間かき混ぜた。反応液を室温で一夜放置した後、析出した沈殿物をろ取、少量の水とアセトンで洗浄して題記化合物(12.6 g, 84%)を得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 7.50 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.72 (1H, dd, $J = 8.2$ and 1.4), 7.86 (1H, d, $J = 8.2$), 7.95-8.02 (3H, m).

5 81b) (E)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアクリル酸

実施例81a)で得た6-クロロナフタレン-2-スルフィン酸ナトリウム(0.50 g)の水溶液(20 ml)へ水酸化ナトリウム(0.20 g)の水溶液(1 ml)と2,3-ジブロモこはく酸(1.38 g)を60℃で加え、110℃で20時間かき混ぜた。沈殿物をろ取、水洗、乾燥して題記化合物を無色固体(0.24 g, 40%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ :

10 6.78 (1H, d, $J = 15.0$), 7.75 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8), 7.77 (1H, d, $J = 15.0$), 7.94 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8), 8.15-8.35 (3H, m), 8.56 (1H, s).

81c) (E)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロペンアミド

15 実施例81b)で得た(E)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアクリル酸と実施例42b)で得た4-メチルアミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(37%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.90 (4H, m), 2.45 and 2.48 (3H, s), 2.87 and 2.99 (3H, s), 2.75-3.05 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.70 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 14.6$), 7.48 (1H, d, $J = 14.6$), 7.60 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.17 (1H, d, $J = 6.0$), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₆N₃O₃SCl \cdot 1.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 59.17; H, 5.68; N, 8.28

実測値 (%) : C, 58.91; H, 5.76; N, 8.67

実施例82

25 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]メチル]プロパンアミド

実施例1b)で得た4-[4-(N-メチルアミノ)メチル-1-ピペリジル]ピリジンと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(58%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (2H,

m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.73 (2H, t, $J = 7.5$), 2.79 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J = 6.2$), 3.55 (2H, t, $J = 7.5$), 3.85 (2H, m), 5.96 (1H, m), 6.62 (2H, d, $J = 6.6$), 7.60 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.85–8.00 (4H, m), 8.23 (2H, d, $J = 6.6$), 8.47 (1H, s).

- 5 元素分析値 $C_{24}H_{26}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$ として
 計算値 (%) : C, 59.93; H, 5.66; N, 8.74
 実測値 (%) : C, 60.17; H, 5.87; N, 8.62

実施例83

- 10 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2,2,N-トリメチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジ
 ル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

83a) 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-2,2-ジメチルプロピオニル]-N-メチル
 アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

- 15 4-[N-(3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオニル)-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カル
 ボン酸tert-ブチル(0.70 g)、実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレ
 ン(0.71 g)、ナトリウムメトキシド(0.11 g)をメタノール(14 ml)に加え、70℃
 で24時間かき混ぜた後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エ
 チルで希釈し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物
 をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物(0.86 g, 84%)を得た。NMR
 (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.46 (6H, s), 1.20–1.90 (4H, m), 2.60–2.90 (2H, m),
 20 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.05–4.55 (3H, m), 7.36–7.52 (2H, m), 7.61–7.71 (2H,
 m), 7.72–7.80 (2H, m).

83b) 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2,2-ジメチルプロピオニル]-N-
 メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

- 25 実施例83a)で得た4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ-2,2-ジメチルプロピオ
 ニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例1f)と同様
 にして題記化合物を無色無晶形(68%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s),
 1.59 (6H, s), 1.40–1.70 (4H, m), 2.65–2.90 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.67 (2H, s),
 4.10–4.50 (3H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.4), 7.86–8.08 (4H, m), 8.48 (1H,
 s).

83c) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2,2,N-トリメチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例83b)で得た4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2,2-ジメチルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.62 g)とトリフルオロ酢酸(3.1 ml)をトルエン(3.1 ml)に加え、室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸(3.1 ml)に溶かし、酢酸ナトリウム(0.19 g)を加えて、130℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を塩化メチレンで希釈、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物を褐色無晶形粉末(0.18 g, 29%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.59 (6H, s), 1.60-1.90 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.80-3.05 (5H, m), 3.68 (2H, s), 3.97 (2H, d, J = 12.4), 4.35-4.65 (1H, m), 6.46-6.60 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.86-8.06 (4H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.8), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₂N₃O₃SCl·0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 62.00; H, 6.36; N, 8.03

実測値(%) : C, 61.96; H, 6.38; N, 7.98

実施例84

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロピオン酸アミド

84a) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチルプロピオン酸アミド

実施例69b)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチルプロピオン酸と4-アミノ-1-ベンジルピペリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(73%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, d, J = 7.0), 1.24-1.54 (2H, m), 1.64-2.16 (4H, m), 2.66-3.00 (3H, m), 3.09 (1H, dd, J = 4.0 and 14.0), 3.47 (2H, s), 3.44-3.70 (1H, m), 3.80 (1H, dd, J = 8.0 and 14.0), 5.53 (1H, d, J = 8.2), 7.20-7.38 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.84-7.96 (4H, m), 8.45 (1H, s).

84b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-

4-ピペリジル]プロピオン酸アミド

実施例84a)で得たN-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホ
 ニル-2-メチルプロピオン酸アミド(0.34 g)の1,2-ジクロロエタン(2.0 ml)溶液へ
 0°Cでクロロ炭酸1-クロロエチル(0.16 ml)を加え、70°Cで6時間かき混ぜた後、
 5 メタノール(2.0 ml)を加え、70°Cで1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残
 留物と4-クロロ-2-メチルピリジン(0.18 g)および酢酸ナトリウム(0.11 g)を酢酸
 (2.0 ml)に加え、130°Cで2時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩化
 メチレンで希釈、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物を
 10 褐色無晶形粉末(0.10 g, 29%)として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_3O_3 \cdot Cl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%) : C, 60.66; H, 5.90; N, 8.49

実測値(%) : C, 60.94; H, 5.90; N, 8.53

実施例85

15 2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジ
 アザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

85a) (1-ベンジル-4-ピペリジリデン)シアノ酢酸エチル塩酸塩

1-ベンジル-4-ピペリドン(10 g)、シアノ酢酸エチル(9.67 ml)、酢酸アンモニウ
 ム(1.39 g)および酢酸(2.6 ml)をトルエン(50 ml)に加え、生成する水をDean-
 20 Starkで除去しながら7時間還流した。溶媒を留去、残留物を酢酸エチルに溶解
 し、重曹水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を
 4N塩化水素酢酸エチル溶液で処理して題記化合物(8.5 g, 50%)を得た。NMR
 (CD_3OD) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.0$), 2.60-3.40 (5H, m), 3.52-3.80 (2H, m),
 4.00-4.28 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7.0$), 4.39 (2H, s), 7.42-7.65 (5H,
 25 m).

85b) 1-ベンジル-4-エトキシカルボニルメチルピペリジン-4-カルボン酸エチル

シアン化カリウム(2.59 g)の水溶液(10 ml)を実施例85a)で得た(1-ベンジル-4-
 ピペリジリデン)シアノ酢酸エチル塩酸塩(8.5 g)のエタノール(43 ml)けん濁液へ
 加え、80°Cで1時間かき混ぜた後、溶媒を留去した。残留物へ濃塩酸(60 ml)を加

え、24時間還流した後、減圧濃縮した。残留物をエタノール(50 ml)に溶解し、濃硫酸(10 ml)を加えて、20時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、重曹水で中和、塩化メチレンで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して題記化合物を褐色油状物(7.16 g)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.52-1.70 (2H, m), 2.05-2.40 (4H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.59 (2H, s), 3.47 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.2), 4.19 (2H, q, J = 6.8), 7.10-7.35 (5H, m).

85c) 8-ベンジル-2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例85b)で得た1-ベンジル-4-エトキシカルボニルメチルピペリジン-4-カルボン酸エチル(1.12 g)の濃塩酸溶液(10 ml)を16時間還流した後、減圧濃縮した。残留物をDMF(20 ml)に溶かし、DCC(0.70 g)を加えて室温で1時間かき混ぜた後、3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピルアミン塩酸塩(0.98 g)とトリエチルアミン(0.94 ml)を加え室温で3時間かき混ぜた。沈殿物をろ去、ろ液を減圧濃縮し、残留物を酢酸ナトリウム(0.64 g)と共に無水酢酸(13 ml)中100℃で1時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色無晶形(1.20 g, 75%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.36-1.54 (2H, m), 1.86-2.22 (6H, m), 2.54 (2H, s), 2.76-2.94 (2H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.8), 7.18-7.38 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.80-8.06 (4H, m), 8.45 (1H, s).

85d) 2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例85d)で得た2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンから実施例84b)と同様にして題記化合物を褐色粉末(11%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.76 (2H, m), 1.98-2.20 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.94-3.14 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 7.2), 3.63 (2H, t, J = 6.6), 3.76-3.92 (2H, m), 6.48-6.60 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.82-8.02 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.8), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₃O₄SCl・2.8H₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.25; H, 5.87; N, 7.29

実測値 (%) : C, 55.99; H, 5.48; N, 6.95

実施例86

(E)-4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-2-ブテンアミド

5 86a) (E)-4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-ブテン酸エチル

実施例81a)で得た6-クロロナフタレン-2-スルフィン酸ナトリウム(1.0 g)と3-ブロモクロトン酸エチル(0.85 g)をDMF(15 ml)に加え、室温で14時間かき混ぜた後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して題記化合物を無色結晶(0.49 g, 43%)を得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2), 4.62 (2H, dd, J = 1.2 and 7.7), 4.17 (2H, q, J = 7.2), 5.87 (1H, d, J = 15.8), 6.82 (1H, dt, J = 7.7 and 15.8), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.44 (1H, s).

10 86b) (E)-4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-ブテン酸

実施例86a)で得た(E)-4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-ブテン酸エチル(0.58 g)の酢酸(6 ml)溶液に濃硫酸(0.6 ml)を加え、110℃で3時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して題記化合物を無色結晶(0.42 g, 78%)を得た。NMR(CDCl₃) δ: 4.05 (2H, d-like), 5.88 (1H, d, J = 15.8), 6.82-7.02 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.80-8.00 (4H, m), 8.44 (1H, d, J = 1.4).

15 20 86c) (E)-4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-2-ブテンアミド

実施例86b)で得た(E)-4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-2-ブテン酸から実施例76b)と同様にして題記化合物(36%)を得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.50-1.80 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.80-3.10 (1H, m), 6.30-6.80(4H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.6), 8.45 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈ClN₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 62.70; H, 5.67; N, 8.44

実測値 (%) : C, 62.64; H, 5.64; N, 8.31

実施例87

1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセチル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン

実施例35c)で得た2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酢酸と1-(4-ピリジル)ピペラジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色結晶(42%)として得た。
NMR (DMSO-d₆) δ : 3.10-3.80 (8H, m), 4.84 (2H, s), 6.80 (2H, d, J = 6.6), 7.71 (1H, dd, J = 2.2 and 8.6), 8.00 (1H, dd, J = 1.4 and 9.2), 8.05-8.40 (3H, m), 8.17 (2H, d, J = 6.6), 8.63 (1H, s).

実施例88

3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-2,4-ジオキソ-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン

88a) 3-(2-ブロモエチル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (Wysong, C. N.; Yokum, T. S.; Morales, G. A.; Gundry, R. L.; McLaughlin, M. L.; Hammer, R. P. J. Org. Chem., 1996, 61, 7650) (2.7 g)、2-ブロモエタノール(1.5 g)およびトリフェニホスフィン(3 g)をTHF(50 ml)に溶かし、窒素気流下、0°Cでかき混ぜた。次いで40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液(5 ml)を滴下した。反応液を室温で2時間かき混ぜた後、減圧濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物と1,2-ヒドラジンジカルボン酸ジエチルの約1:1混合物(5.01 g)を得た。この混合物をそのまま次の反応に用いた。NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.50-1.70 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.4), 3.93 (2H, t, J = 6.4), 3.93-4.10 (2H, m).

88b) 3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例88a)で得た3-(2-ブロモエチル)-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルと実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプ

トナフタレンから実施例3a)と同様にして3-[2-[(6-クロロ-2-ナフチル)チオ]エチル]-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルを得た。この化合物を実施例7d)と同様にmCPBAで酸化して題記化合物を無色結晶(17%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.60-1.72 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.80-4.10 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.54 (1H, s).

88c) 3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例88b)で得た3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(13%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.90 (2H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.45 (3H, s), 5.20-3.45 (2H, m), 3.45-3.70 (2H, m), 3.70-4.00 (4H, m), 6.40-6.70 (2H, m), 7.50-7.75 (2H, m), 7.85-8.10 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 5.4), 8.54 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₅ClN₄O₄S·0.25MeOH·H₂Oとして

計算値(%) : C, 56.26; H, 5.24; N, 10.39

実測値(%) : C, 56.01; H, 5.14; N, 10.54

実施例89

3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

89a) 8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン(1.9 g)、炭酸アンモニウム(3.18 g)およびシアン化ナトリウム(0.72 g)をエタノール(15 ml)-水(15 ml)にけん濁し、50-55°Cで15時間かき混ぜた。反応液を冷却し水(10 ml)を加え、析出した結晶をろ取、乾燥して題記化合物(1.7 g, 66%)を得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 1.28-1.90 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.10-3.40 (2H, m), 3.70-3.94 (2H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 5.8), 8.59 (1H, s), 10.73 (1H, s).

89b) 3-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジ

ル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例89a)で得た8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(0.26 g)と実施例18b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノール(0.28 g)およびトリフェニルホスフィン(0.29 g)をDMF(10 ml)にけん濁し、40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液を滴下した。反応液を室温で15時間かき混ぜた後、減圧濃縮し、残留物に水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色粉末(30 mg, 5%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.65-1.80 (2H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.16-3.38 (4H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.6), 3.74-3.95 (2H, m), 6.45-6.6 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 6.0), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₇ClN₄O₄S·0.8H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.67; H, 5.32; N, 10.35

実測値 (%) : C, 57.63; H, 5.55; N, 10.07

実施例90

4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

90a) 6-クロロ-2-(3-クロロプロピル)スルホニルナフタレンと6-クロロ-2-(3-ブロモプロピル)スルホニルナフタレン

実施例81a)で得た6-クロロナフタレン-2-スルフィン酸ナトリウム(2.49 g)と1-ブロモ-3-クロロプロパン(7.87 g)をDMF(30 ml)に加え70°Cで18時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカラムで精製して題記二化合物の1:1混合物(1.70 g, 52%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.19-2.41 (4H, m), 3.31-3.38 (2H, m), 3.49 (1H, t, J = 6.2), 3.64 (1H, t, J = 6.2), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

90b) 3-オキシ-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

4-オキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.0 g)、チオグリコール酸(2.2 g)、

炭酸アンモニウム(1.17 g)および無水硫酸マグネシウム(1.41 g)をトルエン(60 ml)に加え2.5時間還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄して題記化合物を無色結晶(2.79 g, 51%)として得た。NMR

5 (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.87-1.95 (4H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.87-3.97 (2H, m), 6.81 (1H, br s).

90c) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例90b)で得た3-オキシ-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル(1.42 g)のDMF(20 ml)溶液へ氷冷下、水素化ナトリウム(60%油性; 10 0.23 g)を加え0°Cで1時間かき混ぜた後、実施例90a)で得た6-クロロ-2-(3-クロロプロピル)スルホニルナフタレンと6-クロロ-2-(3-ブロモプロピル)スルホニルナフタレンの1:1混合物(1.70 g)を加えた。反応液を室温で6日間かき混ぜた後、水で希釈、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥 15 後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色柱状晶(1.26 g, 45%)として得た。NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.67-1.73 (2H, m), 1.94-2.09 (4H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 7.5), 3.40 (2H, t, J = 7.5), 3.50 (2H, s), 4.14-4.23 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.6), 7.87-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

20 90d) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例90c)で得た4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(0.10 g)のトリフルオロ酢酸(1 ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮し、残留物をエタノール/エーテルから再結晶して題記化合物を無色粉末(0.11 g, 定量的)として得た。 25 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.89-1.96 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 3.11-3.29 (4H, m), 3.44-3.58 (6H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.6), 7.87-8.00 (4H, m), 8.49 (1H, s).

90e) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-

1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン

実施例90d)で得た4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-チア-4,8-
5 ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン トリフルオロ酢酸塩(0.21 g)、4-クロロ-2-メチ
ルピリジン(65 mg)とトリエチルアミン(65 mg)のエタノール溶液(5 ml)を封管中
140°Cに3時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精
製して題記化合物を無色粉末(0.16 g, 83%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :
1.80-1.86 (2H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.03-3.15 (2H, m), 3.23 (2H,
t, J = 7.7), 3.38 (2H, t, J = 7.4), 3.54 (2H, s), 3.87-3.94 (2H, m), 6.51-6.57 (2H,
m), 7.58 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.86-7.96 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 6.0), 8.47
10 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈N₃ClO₃S₂ として

計算値 (%) : C, 57.84; H, 5.57; N, 7.84

実測値 (%) : C, 58.01; H, 5.43; N, 7.63

実施例91

3-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-メチル-8-(2-メチル-4-ピ
15 リジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン91a) 4-シアノ-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

N-Boc-4-ピペリドン(19.92 g)とメチルアミン(6.76 g)をメタノール(20 ml)およ
び水(20 ml)に溶解し、氷冷下にシアン化ナトリウム(4.9 g)の水溶液(12 ml)を滴
20 下した。室温で18時間かき混ぜた後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出
した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し
た。溶媒を留去して題記化合物(25 g)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s),
1.50-1.72 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.12-3.32 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m). IR (KBr):
2230, 1698, 1422 cm⁻¹.

91b) 4-シアノ-4-(1-メチルウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例91a)で得た4-シアノ-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
(12.5 g)の酢酸(30 ml)溶液へシアン化カリウム(6.55 g)の水溶液(10 ml)を室温
で滴下した。反応液を50°Cで1時間かき混ぜた後、水で希釈し、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色結晶(6.7 g, 47%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.80-1.95(2H, m), 2.32-2.50 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.10-3.28 (2H, m), 4.05-4.28 (2H, m), 4.84 (2H, s). IR (KBr): 1696, 1420 cm⁻¹.

5 91c) 1-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例91b)で得た4-シアノ-4-(1-メチルウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.85 g)と10%塩酸(10 ml)の混合物を室温で10分間かき混ぜた後、水で希釈、アンモニア水でpH3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無
10 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物を無色結晶(2.17 g, 56%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.32 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.66-1.75 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.40-3.59 (2H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 8.03 (1H, s). IR (KBr): 1767, 1716, 1700 cm⁻¹.

15 91d) 3-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例91c)で得た1-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルと実施例18b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロ
パノールから実施例88a)と同様にした題記化合物を無色粉末(71%)として得た。
NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m),
20 2.00-2.13 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.18-3.27 (2H, m), 3.35-3.53 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.8), 3.98-4.20 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.84-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

25 91e) 3-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-メチル-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例91d)で得た3-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(0.39 g)をトルエン(2 ml)およびトリフルオロ酢酸(4 ml)に溶解し、室温で2時間かき混ぜた後、反応液にトルエンを加え、濃縮乾固した。残留物をエタノール(20 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.7 ml)および4-クロロ-2-メチルピリジン(0.25 g)を

加え、封管中16時間150℃に加熱した。反応液を濃縮し、残留物を炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.27 g, 67%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.4), 3.75-3.90 (2H, m), 6.50-6.59 (2H, m), 7.60 (2H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.19 (1H, d, J = 6.0), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₉N₄ClO₄Sとして

計算値 (%) : C, 58.00; H, 5.59; N, 10.02

実測値 (%) : C, 58.22; H, 5.55; N, 9.88

実施例92

4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバモイル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジルカルバミン酸エチル

92a) 4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボン酸

2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(8.08 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン(37 mg) およびトリエチルアミン(3.05 g) の THF(200 ml)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(14.4 g)を滴下し、さらに室温で5時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。残留物へ水を加え、析出した結晶をろ取、水洗した。得られた固体をジメトキシエタン(200 ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(250 ml)を加え、室温で24時間かき混ぜた。不用物をろ去し、ろ液をエーテルで洗浄、硫酸水素カリウム水溶液でpH5に調整した。析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して題記化合物(5.63 g, 76%)を得た。ろ液を濃縮して、さらに題記化合物(1.17g, 16%)を得た。NMR (CDCl₃ + DCl one drop) δ : 1.47 (9H, s), 1.68-1.90 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.45-3.80 (4H, m).

92b) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(エトキシカルボニルアミノ)-4-ピペリジンカルボン酸

実施例92a)で得た4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボン酸(0.98 g)とピリジン(0.8 g)の塩化メチレン(50 ml)溶液へ-30℃でクロロ炭酸エチル(0.95 ml)を滴下し、室温でさらに5時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物

を水で希釈、硫酸水素カリウム水溶液でpH3とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して無色油状物(0.9 g)を得た。

得られた油状物のエタノール(5 ml)溶液へ1N水酸化ナトリウム水溶液(6 ml)を加え室温で18時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。残留物を水で希釈し、硫酸水素カリウム水溶液でpH3に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して題記化合物(0.61 g, 48%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.1), 1.46 (9H, s), 1.90-2.20 (4H, m), 3.00-3.22 (2H, m), 3.76-3.98 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1), 5.11 (1H, bs), 7.47 (1H, bs). IR (KBr): 1698, 1674, 1534, 1433 cm⁻¹.

92c) 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバモイル]-4-(エトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例92b)で得た1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(エトキシカルボニルアミノ)-4-ピペリジンカルボン酸と2-(2-メチルアミノエチルスルホニル)-6-クロロナフタレンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(94%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J = 7.0), 1.44 (9H, s), 1.70-1.92 (2H, m), 1.92-2.10 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.12-3.85 (8H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0), 4.97 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.84-8.00 (4H, m), 8.49 (1H, s).

92d) 4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバモイル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジルカルバミン酸エチル

実施例92c)で得た4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバモイル]-4-(エトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例91e)と同様にして題記化合物を無色粉末(94%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J = 7.1), 1.88-2.20 (4H, m), 2.20-2.42 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.10-3.40 (4H, m), 3.15 (3H, s), 3.42-3.66 (4H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.1), 5.06 (1H, s), 6.40-6.55 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.83-8.00 (4H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.8), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₉H₃₅ClN₄O₅S•0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.43; H, 6.09; N, 9.40

実測値 (%) : C, 58.65; H, 6.05; N, 9.14

実施例93

4-アミノ-N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジルカルボキサミド

93a) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピペリジンカルボン酸

実施例92a)で得た4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボン酸(2.45 g)の1N水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)へ二炭酸ジ-tert-ブチル(1.09 g)を滴下し、室温で5時間かき混ぜた。反応液へ水を加え、硫酸水素カリウム水溶液でpH 3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して題記化合物(0.61 g, 74%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m).

93b) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例93a)で得た1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピペリジンカルボン酸と2-(2-メチルアミノエチルスルホニル)-6-クロロナフタレンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(84%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (18H, s), 1.70-1.82 (2H, m), 2.00-2.20 (4H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 3.15 (3H, s), 4.83 (1H, s), 7.55-7.62 (1H, m), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

93c) 4-アミノ-N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジルカルボキサミド

実施例93b)で得た4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例91e)と同様にして題記化合物を無色粉末(63%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.70 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.25 (3H, brs), 3.30-3.45 (4H, m),

3.48-3.70 (2H, m), 6.45-6.55 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8),
7.85-8.00 (4H, m), 8.15 (1H, d, $J = 6.4$), 8.46 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{31}ClN_4O_3S \cdot 0.75H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.08; H, 6.20; N, 10.60

5 実測値 (%) : C, 59.09; H, 6.17; N, 10.52

実施例94

3-(7-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-
ピペリジル]プロパンアミド

94a) 3-(7-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸

10 塩化7-クロロナフタレン-2-スルホニルから実施例76a)と同様にして題記化合物を無色固体(53%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 2.58 (2H, t, $J = 7.3$),
3.62 (2H, d, $J = 7.3$), 7.78 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.95 (1H, dd, $J =$
2.0 and 8.8), 8.16 (1H, d, $J = 8.8$), 8.25 (1H, d, $J = 8.8$), 8.40 (1H, d,
 $J = 2.0$), 8.59 (1H, s).

15 94b) 3-(7-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-
4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例94a)で得た3-(7-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例76c)と同様にして題記化合物を無色結晶(58%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.95
20 (4H, m), 2.45 and 2.48 (3H, s), 2.76 and 2.83 (3H, s), 2.80-3.05 (4H, m),
3.57 (2H, t, $J = 7.7$), 3.93 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m),
7.64 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.85-8.05 (4H, m), 8.15 (1H, d, $J = 6.0$),
8.42 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

25 計算値 (%) : C, 60.66; H, 5.90; N, 8.49

実測値 (%) : C, 60.82; H, 5.72; N, 8.53

実施例95

3-(5-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペ
リジル]プロパンアミド

95a) 3-(5-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸

塩化5-クロロナフタレン-2-スルホニルから実施例76a)と同様にして題記化合物を無色固体(64%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 2.59 (2H, t, $J = 7.3$), 3.64 (2H, d, $J = 7.3$), 7.71 (1H, t, $J = 8.0$), 7.96 (1H, d, $J = 7.8$), 8.09 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8), 8.28 (1H, d, $J = 8.4$), 8.42 (1H, d, $J = 8.8$), 8.71 (1H, d, $J = 2.0$).

95b) 3-(5-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例95a)で得た3-(5-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例76c)と同様にして題記化合物を無色粉末(64%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.95 (4H, m), 2.45 and 2.47 (3H, s), 2.76 and 2.82 (3H, s), 2.80-3.05 (4H, m), 3.60 (2H, t, $J = 7.5$), 3.93 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 7.58 (1H, t, $J = 8.0$), 7.80 (1H, d, $J = 7.6$), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$), 8.01 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 8.15 (1H, d, $J = 5.8$), 8.48 (1H, d, $J = 8.8$), 8.53 (1H, d, $J = 1.8$).

元素分析値 C₂₅H₂₈N₃O₃SCl \cdot 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.66; H, 5.90; N, 8.49

実測値 (%) : C, 60.54; H, 6.15; N, 8.56

実施例96

3-(6-メトキシ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

96a) 3-(6-メトキシ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸

塩化6-メトキシナフタレン-2-スルホニルから実施例76a)と同様にして題記化合物を無色固体(68%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 2.56 (2H, t, $J = 7.4$), 3.57 (2H, d, $J = 7.4$), 3.93 (3H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.50 (1H, d, $J = 2.2$), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$), 8.06 (1H, d, $J = 8.8$), 8.14 (1H, d, $J = 8.8$), 8.48 (1H, s).

96b) 3-(6-メトキシ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジ

ル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例96a)で得た3-(6-メトキシ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と
 実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例76c)と同
 様にして題記化合物を無色結晶(63%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.95
 5 (4H, m), 2.45 and 2.47 (3H, s), 2.75 and 2.82 (3H, s), 2.80-3.05 (4H, m),
 3.56 (2H, t, J = 7.7), 3.93 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.60 (1H, m), 6.45-
 6.60 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.2); 7.29 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8),
 7.80-7.95 (3H, m), 8.15 and 8.19 (1H, each d, J = 6.0), 8.41 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₃₁N₃O₄S·0.5H₂Oとして

10 計算値 (%) : C, 63.65; H, 6.57; N, 8.56

実測値 (%) : C, 63.87; H, 6.40; N, 8.61

実施例97

3-(6-フルオロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピ
ペリジル]プロパンアミド15 97a) 3-(6-フルオロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸

塩化6-フルオロナフタレン-2-スルホニルから実施例76a)と同様にして題記化
 合物を無色結晶(21%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 2.57 (2H, t, J =
 7.3), 3.61 (2H, d, J = 7.3), 7.65 (1H, dt, J = 2.6 and 8.8), 7.88-8.00
 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.8), 8.35 (1H, dd, J = 5.8 and 9.2), 8.64 (1H,
 20 s).

97b) 3-(6-フルオロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例97a)で得た3-(6-フルオロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と
 実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例76c)と同
 25 様にして題記化合物を無色結晶(67%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.95
 (4H, m), 2.44 and 2.47 (3H, s), 2.75 and 2.83 (3H, s), 2.80-3.05 (4H, m),
 3.58 (2H, t, J = 7.7), 3.93 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m),
 7.44 (1H, dt, J = 2.4 and 8.6), 7.57 (1H, dd, J = 2.2 and 9.6), 7.88-
 8.08 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.8), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $C_{25}H_{28}N_3O_3SF \cdot 0.25H_2O$ として

計算値 (%) : C, 63.34; H, 6.06; N, 8.86

実測値 (%) : C, 63.22; H, 6.17; N, 8.59

実施例98

5 3-(6-メチル-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

98a) 3-(6-メチル-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸

塩化6-メチルナフタレン-2-スルホニルから実施例76a)と同様にして題記化合物を無色固体(50%)として得た。NMR (DMSO- d_6) δ : 2.54 (3H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.4), 3.59 (2H, d, J = 7.4), 7.56 (1H, dd, J = 1.4 and 8.4), 7.86 (1H, dd, J = 2.0 and 8.6), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.6), 8.12 (1H, d, J = 8.4), 8.52 (1H, s).

98b) 3-(6-メチル-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

15 実施例98a)で得た3-(6-メチル-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例76c)と同様にして題記化合物を無色結晶(58%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.95 (4H, m), 2.44 and 2.46 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.73 and 2.80 (3H, s), 2.80-3.03 (4H, m), 3.57 (2H, t, J = 7.7), 3.91 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4), 7.71 (1H, s), 7.80-7.95 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 6.2), 8.45 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{31}N_3O_3S$ として

計算値 (%) : C, 67.07; H, 6.71; N, 9.02

実測値 (%) : C, 66.77; H, 6.64; N, 8.97

25 実施例99

4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4,5]デカン

99a) 8-(2-メチル-4-ピリジル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4,5]デカン

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.80 g)とシステアミ

ン塩酸塩(0.72 g)をエタノール(15 ml)に加え、5時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性にして酢酸エチルとTHFで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して題記化合物(0.52 g, 50%)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.96-2.01 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.2), 3.17-3.44 (4H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 6.50-6.57 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 6.0)

99b) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4,5]デカン

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸(0.30 g)、実施例99a)で得た8-(2-メチル-4-ピリジル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4,5]デカン(0.25 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.14 g)の塩化メチレン(10 ml)溶液へ塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム(0.19 g)を加え、室温で9時間かき混ぜた。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物を無色粉末(0.13 g, 24%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (2H, d, J = 9.7), 2.45 (3H, s), 2.79-3.08 (8H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.5), 3.84 (2H, d, J = 9.7), 3.96 (2H, t, J = 6.1), 6.42-6.47 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.91-7.96 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 6.2), 8.45 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈N₃O₃S₂Cl·H₂Oとして

計算値(%) : C, 56.97; H, 5.52; N, 7.67

実測値(%) : C, 57.18; H, 5.58; N, 7.53

実施例100

3-(6-クロロ-2-キノリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド塩酸塩

100a) 3-(6-クロロ-2-キノリル)チオプロパンカルボン酸メチル

2, 6-ジクロロキノリン(G. B. Bachman et al., J. Org. Chem., 1944, 9, 302)(1.35 g)、3-メルカプトプロピオン酸メチル(0.98 g)および炭酸カリウム(1.03 g)をDMF(10 ml)に加え、60°Cで13時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、

酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物を淡黄色固体(1.25 g, 65%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (2H, t, J = 7.0), 3.57 (2H, t, J = 7.0), 3.72 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8), 7.57 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.34 (1H, d, J = 2.2), 7.80 (1H, d, J = 8.8), 7.86 (1H, d, J = 8.8).

100b) 3-(6-クロロ-2-キノリル)スルホニルプロパンカルボン酸メチル

実施例100a)で得た3-(6-クロロ-2-キノリル)チオプロパンカルボン酸メチルから実施例7d)と同様にして題記化合物を無色リン片状晶(59%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.93 (2H, d, J = 7.8), 3.67 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 7.8), 7.80 (1H, dd, J = 2.2 and 9.1), 7.94 (1H, d, J = 2.2), 8.14 (1H, d, J = 8.6), 8.16 (1H, d, J = 9.1), 8.37 (1H, d, J = 8.6):

100c) 3-(6-クロロ-2-キノリル)スルホニルプロパンカルボン酸

実施例100b)で得た3-(6-クロロ-2-キノリル)スルホニルプロパンカルボン酸メチルから実施例38c)と同様にして題記化合物(78%)を得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 2.72 (2H, t, J = 7.3), 3.82 (2H, t, J = 7.3), 7.99 (1H, dd, J = 2.3 and 8.9), 8.16-8.25 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.3), 8.76 (1H, d, J = 8.9).

100d) 3-(6-クロロ-2-キノリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド塩酸塩

実施例100b)で得た3-(6-クロロ-2-キノリル)スルホニルプロパンカルボン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例99b)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(7.8%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 1.58-1.77 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.55 (1H, s, 1/3Me), 2.76 (2H, s, 2/3Me), 2.83 (4/3H, t, J = 7.5), 3.01 (2/3H, t, J = 6.9), 3.1-3.3 (2H, m), 3.80-3.93 (2H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.51 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.2 and 9.2), 8.12-8.25 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 2.2), 8.76 (1H, d, J = 8.6).

元素分析値 C₂₄H₂₇N₄O₃SCl·HCl·0.7H₂Oとして

計算値 (%) : C, 53.69; H, 5.80; N, 10.09

実測値 (%) : C, 53.77; H, 5.53; N, 10.49

実施例101

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-メチル-8-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

- 5 101a) 3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸
tert-ブチル

2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(2.92 g)と炭酸カリウム(1.64 g)のDMF(40 ml)混合物を室温で10分間かき混ぜた後、
よう化メチル(1 ml)を加え17時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物を
10 水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し
た。溶媒を減圧留去して題記化合物を無色結晶(2.91 g, 95%)として得た。NMR
(CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 3.02 (3H, s),
3.15-3.30 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 7.08 (1H, s).

- 15 101b) 1-(3-ブロモプロピル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]
デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例101a)で得た3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-
カルボン酸tert-ブチル(1.34 g)のDMF(15 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油
性; 0.2 g)を加え1時間かき混ぜた後、1,3-ジブロモプロパン(1.43 g)を加え4時間
かき混ぜた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水
20 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製し
て、題記化合物(1.35 g, 70%)を得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.58-
1.68 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.34
(2H, t, J = 7.2), 3.40-3.58 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.0), 4.00-4.20
(2H, m).

- 25 101c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-メチル-2,4-ジオキサ-
1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例101b)で得た1-(3-ブロモプロピル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリア
ザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルと実施例1d)で得た6-クロロ-2-メ
ルカプトナフタレンから実施例3a)と同様にして1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)チオ

プロピル]-3-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸
tert-ブチルを得た。本化合物を実施例7d)と同様にしてmCPBAで酸化して題記
化合物(0.71 g, 64%)を得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 1.57-1.66 (2H,
m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.24 (2H, d, J =
5 7.4), 3.38 (2H, t, J = 7.2), 3.40-3.55 (2H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 7.60
(1H, dd, J = 1.6 and 8.4), 7.76-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

101d) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-メチル-8-(2-メチル-4-
ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例101c)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-メチル-
10 2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施
例91c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.76 g, 88%)として得た。NMR
(CDCl₃) δ: 1.65-1.85 (2H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.47
(3H, s), 3.00 (3H, s), 3.22 (2H, t, J = 7.4), 3.33 (2H, t, J = 7.4),
3.60-3.72 (2H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J
15 = 2.0 and 8.8), 7.70-8.00 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.0), 8.45 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₄O₄S·0.5MeOHとして

計算値 (%) : C, 59.29; H, 5.61; N, 10.06

実測値 (%) : C, 59.32; H, 5.77; N, 10.16

実施例102

20 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1-チア-
4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 1-オキシド

102a) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-チア-4,8-ジ-
アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル1-オキシド

実施例90c)で得た4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-
25 チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルから反応溶媒として
クロロホルムを用い、実施例7d)と同様に酸化して題記化合物(97%)を無色粉末
として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.34-1.41 (1H, m), 1.51 (9H, s), 1.99-2.30
(5H, m), 2.98-3.71 (8H, m), 4.21-4.35 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and
8.6), 7.86-8.01 (4H, m), 8.48 (1H, s).

102b) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 1-オキシド

実施例102a)で得4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-
チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル1-オキシド(0.30 g)
5 の酢酸エチル(5 ml)溶液へ4N塩化水素酢酸エチル溶液(10 ml)を加え室温で1時間
かき混ぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物、4-クロロ-2-メチルピリジン
(69 mg)とトリエチルアミン(109 mg)をエタノール(10 ml)に加えて、封管中で
150°Cに15時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム
により精製して、題記化合物を無色粉末(70 mg, 24%)として得た。NMR (CDCl₃)
10 δ: 1.75-1.93 (2H, m), 2.07-2.31 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.93-3.75 (8H,
m), 3.88-3.95 (2H, m), 6.51-6.58 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0),
7.85-7.95 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 6.2), 8.47 (1H, br s).

元素分析値 C₂₆H₂₈N₃ClO₄S₂・0.5Et₂Oとして

計算値(%) : C, 57.67; H, 5.70; N, 7.21

15 実測値(%) : C, 57.88; H, 5.64; N, 7.04

実施例103

4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 1,1-ジオキシド

103a) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-チア-4,8-ジ
20 アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル1,1-ジオキシド

実施例90c)で得た4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-
チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルから反応溶媒として
クロロホルムをまたmCPBAを6.4当量用い、実施例7d)と同様に酸化して題記化
合物(45%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.93-2.28
25 (6H, m), 3.17-3.55 (6H, m), 3.80 (2H, s), 4.18-4.24 (2H, m), 7.56-8.07
(5H, m), 8.48 (1H, s).

103b) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-1-チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン 1,1-ジオキシド

実施例103a)で得4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-3-オキシ-1-

チア-4,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル1,1-ジオキシドから
 実施例83c)と同様にして題記化合物を褐色粉末(14%)として得た。NMR (CDCl₃)
 δ : 2.01-2.21 (4H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.18 (2H, t, J
 = 7.3), 3.52-3.60 (6H, m), 3.91-3.97 (2H, m), 6.54-6.58 (2H, m), 7.59
 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0), 7.83-7.97 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.8),
 8.45 (1H, d, J = 1.0).

実施例104

2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-
2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

104a) 2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1,3-オキソ-2,8-ジア
ザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例85c) で得た2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-2,8-ジアザ
 スピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(3.47 g)の1,2-ジクロロエタン(35 ml)溶液へクロロ
 炭酸1-クロロエチル(0.75 ml)を0℃で滴下し、70℃で1時間かき混ぜた後、メタノ
 ール(35 ml)を加え70℃でさらに1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮して得られ
 た残留物、炭酸カリウム(1.10 g)、水(30 ml)と酢酸エチル(30 ml)の混合物へ二炭
 酸ジ-tert-ブチル(1.67 ml)を加え、室温で2時間かき混ぜた。有機相を分液し、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末
 (3.14 g, 89%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.38-1.58 (2H, m), 1.47 (9H, s),
 1.84-2.14 (4H, m), 2.59 (2H, s), 2.84-3.06 (2H, m), 3.21 (2H, t, J =
 7.4), 3.61 (2H, t, J = 6.8), 3.92-4.16 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0
 and 8.8), 7.87 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.90-8.00 (3H, m), 8.45 (1H, d,
 J = 1.0).

104b) 2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-オキソ-2,8-ジアザ
スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例104a) で得た2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1,3-オ
 キソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(0.50 g)と水素化
 ホウ素ナトリウム(0.12 g)のTHF(10 ml)溶液へ三フッ化ホウ素ジエチルエーテル
 錯体(0.52 ml)を0℃で加え、その温度で2時間かき混ぜた。反応液へ水をゆっく

り加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を5%硫酸水素カリウムで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.38 g, 78%)として得た。NMR (CDCl₃) δ:

1.20-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.68-1.90 (2H, m), 1.90-2.12 (4H, m),
 2.86-3.06 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.86-4.08 (2H, m),
 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.87 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8),
 7.88-8.00 (3H, m), 8.45 (1H, s).

104c) 2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

実施例104b)で得た2-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(31%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.58 (2H, m), 1.82-2.14 (6H, m), 2.45 (3H, s), 2.96-3.22 (4H, m), 3.28-3.46 (4H, m), 3.68-3.88 (2H, m), 6.44-6.58 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.88 (1H, dd, J = 1.4 and 8.8), 7.88-8.00 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 5.8), 8.46 (1H, d, J = 0.8).

元素分析値 C₂₇H₃₀N₃O₃SCl・1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 60.16; H, 6.17; N, 7.79

実測値(%) : C, 60.06; H, 5.90; N, 7.73

実施例105

3-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

105a) 3-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸

塩化6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニルから実施例76a)と同様にして題記化合物を無色結晶(15%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 2.55-2.68 (4H, m), 2.96 (2H, t, J = 8.0), 3.42 (2H, t, J = 7.1), 7.19 (1H, s), 7.30-7.44 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.0).

105b) 3-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例105a)で得た3-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と実施例30a)で得た4-メチルアミノ-1-(4-ピリジル)ピペリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を結晶(61%)として得た。NMR (CDCl₃) δ:

1.50-1.90 (4H, m), 2.46 and 2.47 (3H, s), 2.65-3.04 (11H, m), 3.44 (2H, t, J = 5.0), 3.80-4.05 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.47-6.58 (2H, m), 7.15-7.27 (3H, m), 7.40 (1H, s), 8.14-8.21 (1H, m).

元素分析値 C₂₅H₃₀ClN₃O₃S·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.41; H, 6.29; N, 8.45

実測値 (%) : C, 60.55; H, 6.31; N, 8.35

実施例106

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[[4-ヒドロキシ-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]メチル]プロパンアミド

106a) N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-ピペリジル]メチル-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンアミド

実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸と4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルから実施例76b)と同様にして題記化合物を固体(91%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.34-1.65 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.79 (2H, t, J = 7.3), 2.87 (1H, m), 3.05-3.30 (4H, m), 3.56 (2H, t, J = 7.3), 3.76 (2H, m), 6.46 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 9.2), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

106b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[[4-ヒドロキシ-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]メチル]プロパンアミド

実施例106a)で得たN-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-ピペリジル]メチル-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンアミドから実施例102b)と同様にして題記化合物を固体(13%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.80 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7.2), 3.20-3.65 (8H, m), 6.45-6.60 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 5.8), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃O₄S·1.25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.24; H, 5.86; N, 8.01

実測値 (%) : C, 57.24; H, 5.86; N, 7.72

実施例107

4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]アミノ-1-(2-メチル-4-ピリジン)ピペリジン-4-カルボン酸メチル

107a) 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸

実施例92a)で得た4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボン酸(2.45 g)の1N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)へ重曹(0.86 g)、水(20 ml)およびジオキサン(20 ml)を加えた後、クロロギ酸ベンジル(1.72 g)滴下し、室温で16時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈、硫酸水素カリウム水溶液でpH3とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して題記化合物を無色結晶(2.89 g)を得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.90-2.20 (4H, m), 3.00-3.22 (2H, m), 3.74-3.95 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.18 (1H, bs), 7.27-7.40 (5H, m).

107b) 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル

実施例107a)で得た4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(1 g)のDMF(10 ml)溶液へ炭酸ナトリウム(0.56 g)とよう化メチル(0.67 ml)を加え室温で6時間かき混ぜた。反応液へ氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色結晶(0.8 g, 77%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.95-2.20 (4H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.69 (3H, s), 5.03 (1H, s), 5.11 (2H, s), 7.30-7.40 (5H, m).

107c) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル

実施例107b)で得た4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル(0.39 g)のメタノール(50 ml)へ10%パラジウム-炭素(0.18 g)を加え、常温常圧で30分間加水素分解した。触媒をろ去し、

ろ液を減圧濃縮した。得られたアミンと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパンカルボン酸から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.85-2.08 (4H, m), 2.79(2H, t, J = 7.4), 3.09-3.20 (2H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.4), 3.69 (3H, s), 3.70-3.82 (2H, m), 6.22 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

107d) 4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]アミノ-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸メチル

実施例107c)で得た4-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸メチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(40%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.10 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.4), 3.20-3.40 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.71 (3H, s), 6.42-6.52 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.85-8.00 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 6.0), 8.44 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈ClN₃O₅S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.93; H, 5.42; N, 7.20

実測値 (%) : C, 58.10; H, 5.32; N, 7.71

実施例108

1-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-3-メチル-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

108a) 1-(4-ブロモブチル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例101a)で得た3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルと1,4-ジブロモブタンから実施例101b)と同様にして題記化合物を無色結晶(70%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.95 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.22 (2H, t, J = 7.6), 3.40-3.58 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 6.0), 4.00-4.20 (2H, m).

108b) 1-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-3-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例108a)で得た1-(4-ブロモブチル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例101c)と同様にして題記化合物を無色粉末(92%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 1.54-1.88 (8H, m), 2.96 (3H, s), 3.10-3.25 (4H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.95-4.25 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.6 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

5 108c) 1-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-3-メチル-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例108c)で得た1-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブチル]-3-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例

10 91e)と同様にして題記化合物を無色粉末(81%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.85 (6H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.10-3.25 (4H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 6.48-6.64 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.85-8.00 (4H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.6), 8.44 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₁ClN₄O₄Sとして

15 計算値 (%) : C, 60.58; H, 5.63; N, 10.09

実測値 (%) : C, 60.38; H, 5.75; N, 9.90

実施例109

1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-3-メチル-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

20 109a) 1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例101a)で得た3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルとクロロ酢酸エチルから実施例101b)と同様にして題記化合物を無色結晶(94%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.0), 1.47 (9H, s), 1.60-1.72 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 4.22 (2H, q, J = 7.0).

25 109b) 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例109a)で得た1-(エトキシカルボニルメチル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-

1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(1.69 g)のTHF(80 ml)溶液へ水素化ほう素ナトリウム(0.35 g)を加え、還流下にメタノール(8 ml)を滴下した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈、硫酸水素カリウム水溶液でpH2に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.61 g, 40%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 5.2), 3.38-3.60 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 3.95-4.25 (2H, m).

109c) 3-メチル-1-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエチル]-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例109b)で得た1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(0.60 g)の塩化メチレン(60 ml)溶液へトリエチルアミン(0.77 ml)と塩化トルエンスルホニル(0.70 g)を加え室温で20時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物へ水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.60 g, 68%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 1.55-1.68 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.37-3.57 (4H, m), 3.97-4.25 (4H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4), 7.77 (2H, d, J = 8.4).

109d) 1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-3-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例109c)で得た3-メチル-1-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエチル]-2,4-ジオキソ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例101c)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.35-3.75 (6H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.90-8.00 (4H, m), 8.49 (1H, s).

109e) 1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-3-メチル-8-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例109d)で得た1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-3-メチル-2,4-ジオキサ-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例91e)と同様にして題記化合物を無色粉末(56%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.55-3.70 (6H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.50-6.60 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.6 and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.6), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₇ClN₄O₄S·0.4H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.45; H, 5.24; N, 10.49

実測値 (%) : C, 58.63; H, 5.55; N, 10.54

実施例110

2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

110a) 8-ベンジル-2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピルアミン塩酸塩から実施例85c)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.00-2.25 (6H, m), 2.54 (2H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.85 (2H, t, J = 6.0), 7.20-7.38 (5H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.86-8.06 (4H, m), 8.51 (1H, s).

110b) 2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例110a)で得た8-ベンジル-2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(0.28 g)の1,2-ジクロロエタン(2.8 ml)溶液へクロロ炭酸1-クロロエチル(0.062 ml)を0℃で加え、70℃で1時間かき混ぜた。反応液へメタノール(2.0 ml)を加え、70℃でさらに1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去して得た残留物、4-クロロ-2-メチルピリジン(0.14 g)およびトリエチルアミン(0.76 ml)をエタノール(5.0 ml)に溶解し、4時間150℃に加熱した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色粉末(8 mg)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.58-1.78 (2H, m), 2.04-2.26 (2H, m), 2.49

(3H, s), 2.66 (2H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.76-3.96 (4H, m), 6.50-6.62 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 1.8$ and 8.8), 7.88-8.06 (4H, m), 8.19 (1H, d, $J = 5.8$), 8.52 (1H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S \cdot 0.4H_2O$ として

5 計算値 (%) : C, 58.45; H, 5.24; N, 10.49

実測値 (%) : C, 58.63; H, 5.55; N, 10.54

実施例111

2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

10 111a) 2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-1,3-オキシソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

実施例110a)で得た8-ベンジル-2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンから実施例104a)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.40-1.62 (2H, m), 1.88-2.08 (2H, m), 2.60 (2H, s), 2.86-3.08 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 3.94-4.16 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.88-8.04 (4H, m), 8.51 (1H, s).

15 111b) 2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-1-オキシソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル

20 実施例111a)で得た2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-1,3-オキシソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例104b)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.66-1.86 (2H, m), 1.92 (2H, t, $J = 7.0$), 2.84-3.04 (2H, m), 3.45 (4H, q, $J = 6.6$), 3.71 (2H, t, $J = 6.6$), 3.84-4.02 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 1.4$ and 8.8), 7.85-8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

25 111c) 2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-8-(2-メチル-4-ピリジル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

実施例111b)で得た2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルエチル]-1-オキシソ-2,8-

ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルから実施例91e)と同様にして
 題記化合物を褐色粉末(31%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.56 (2H, m),
 1.82-2.04 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.96-3.16 (2H, m), 3.38-3.56 (4H, m),
 3.66-3.86 (4H, m), 6.44-6.56 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8),
 7.85-8.20 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 5.8), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈N₃O₃·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.51; H, 5.86; N, 8.14

実測値 (%) : C, 60.84; H, 5.85; N, 8.34

実施例112

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-7-(2-メチル-4-ピリジル)-1,7-ジ アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン

112a) 4-メチレンピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

臭化メチルトリフェニルホスホニウム(31.4 g)のTHF(315 ml)溶液へ-15℃で
 1.6Nブチルリチウムヘキサン溶液(54.9 ml)を加え30分間かき混ぜた後、4-オキ
 ソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.5 g)のTHF(50 ml)溶液を-15℃で滴下
 した。反応液を0℃で1時間かき混ぜた後、水をゆっくり加え、酢酸エチルで抽
 出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して題記化合物を
 黄色油状物(3.23 g, 93%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.18
 (4H, t, J = 5.8), 3.42 (4H, t, J = 5.8), 4.74 (2H, s).

112b) 2-オキソ-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチル

実施例112a)で得た4-メチレンピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.23 g)
 のエーテル(50 ml)溶液へイソシアン酸クロルスルホニル(1.35 ml)を0℃に加え、
 その温度で2時間かき混ぜた。25%亜硫酸ナトリウム水溶液(50 ml)とエーテル(25
 ml)混合液へ10%水酸化カリウム水溶液でわずかにアルカリ性に保ちながら反応液
 をゆっくり注ぎ込んだ。有機層を分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層
 を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲ
 ルカラムで精製して、題記化合物を無色油状物(2.23 g, 57%)として得た。NMR
 (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.78 (4H, t, J = 5.8), 2.73 (2H, d, J = 1.4),
 3.14-3.34 (2H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 6.02-6.30 (1H, br).

112c) 7-(2-メチル-4-ピリジル)-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン

実施例112b)で得た2-オキソ-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸tert-ブチルから実施例91e)と同様にして題記化合物を褐色粉末(43%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.90 (4H, t, J = 5.6), 2.45 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 1.8), 3.14-3.34 (2H, m), 3.44-3.64 (2H, m), 6.38-6.48 (1H, br), 6.48-6.60 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.8).

112d) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-7-(2-メチル-4-ピリジル)-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン

実施例112c)で得た7-(2-メチル-4-ピリジル)-1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン(0.18 g)と実施例90a)で得た6-クロロ-2-(3-クロロプロピル)スルホニルナフタレンと6-クロロ-2-(3-ブロモプロピル)スルホニルナフタレンの1:1混合物(0.27 g)および臭化テトラブチルアンモニウム(25 mg)のTHF(5.4 ml)混合物へ粉末にした水酸化カリウム(48 mg)を加え、室温で24時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去して得た残留物を塩化メチレンに溶解し、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡赤色粉末(28 mg, 7%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.74 (2H, m), 1.86-2.12 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.77 (2H, s), 2.72-2.96 (2H, m), 3.16-3.32 (4H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 6.46-6.58 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 9.2), 7.84 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.8), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₈N₃O₃SCl·1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 59.47; H, 5.95; N, 8.00

実測値(%) : C, 59.27; H, 5.64; N, 8.03

実施例113

(S)-4-[[2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル]-1-ピロリジン]カルボニル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

113a) (S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

N-ベンジルオキシカルボニルプロリン(10 g)のTHF(100 ml)溶液へ0°CでボランTHF錯体(80 ml)を加え、室温で18時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルで希

釈後、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムにより精製して題記化合物を無色粉末(9.4 g, 99%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 1.30-2.15 (4H, m), 3.30-3.80 (4H, m), 3.86-4.10 (1H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 5.15 (2H, s), 7.25-7.45 (5H, m).

5 113b) (S)-2-メチルスルホニルオキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例113a)で得た(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(1.5 g)とトリエチルアミン(1.3 ml)の酢酸エチル(30 ml)溶液へ塩化メタンスルホニル(0.64 ml)を0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末(2.0 g, 10 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.75-2.15 (4H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 4.00-4.45 (3H, m), 5.00-5.30 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m).

113c) (S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例113b)で得た(S)-2-メチルスルホニルオキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(2.0 g)、実施例1d)で得た6-クロロ-2-メルカプトナフタレン(1.2 15 g)およびナトリウムメトキシド(0.34 g)のメタノール(20 ml)溶液を50℃で4時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色結晶(1.4 g, 52%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.10 (4H, 20 m), 2.65-3.00 (1H, m), 3.30-3.70 (3H, m), 3.95-4.25 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 7.20-8.00 (11H, m).

113d) (S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例113c)で得た(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルから実施例7d)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として 25 得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.45 (4H, m), 3.00-3.28 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.50-4.05 (1H, m), 4.08-4.25 (1H, m), 4.80-5.08 (2H, m), 7.05-7.40 (4H, m), 7.50-8.00 (6H, m), 8.36 and 8.49 (total 1H, s for each).

113e) (S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭酸塩

実施例113d)で得た(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン-1-

カルボン酸ベンジル(1.5 g)を25%臭化水素酢酸溶液に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。析出物をろ取、エーテルで洗浄して題記化合物を無色粉末(1.1 g, 86%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.64-2.18 (3H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J = 6.6 and 7.8), 3.62-3.80 (1H, m), 3.86-4.06 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 8.02 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 8.08-8.20 (3H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.6).

113f) 1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

イソニコペチン酸エチル(2.5 g)と4-クロロ-2-メチルピリジン(3.1 g)の酢酸(70 ml)溶液を130°Cで5時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を塩化メチレンで希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を黄色粉末(5.2 g, 95%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J = 7.1), 1.8-2.0 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.48-2.59 (1H, m), 2.87-3.01 (2H, m), 3.81 (2H, dd, J = 13.6 and 4.2), 4.16 (2H, q, J = 7.19), 6.50 (1H, dd, J = 5.8 and 2.4), 6.59 (1H, d, J = 2.4), 8.16 (1H, d, J = 5.8).

113g) 1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸

実施例113f)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル(5.2 g)、水酸化ナトリウム(1.3 g)および水(10 ml)のメタノール(52 ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた後、反応液を1N塩酸で中和し、減圧濃縮した。残留物をエタノールに溶解し、不溶物をろ去、ろ液を濃縮乾固して題記化合物を無色粉末(4.2 g, 83%)として得た。

113h) (S)-4-[[2-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル]-1-ピロリジル]カルボニル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

実施例113e)で得た(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭化水素酸塩(0.20 g)と実施例113g)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.13 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.27 ml)のDMF(4.0 ml)へDMTMM(0.35 g)を加え、室温で12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩化メチレンで希釈、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を黄色粉末(46%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.92 (4H, m),

1.92-2.64 (5H, m), 2.43 (3H, s), 2.72-2.94 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J = 9.8 and 13.6), 3.34-3.64 (2H, m), 3.74-3.98 (3H, m), 4.26-4.42 (1H, m), 6.38-6.56 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.84-8.00 (4H, m), 8.12 (1H, d, J = 5.8), 8.48 (1H, s).

5 元素分析値 $C_{27}H_{30}N_3O_3SCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 62.23; H, 6.00; N, 8.06

実測値 (%) : C, 61.98; H, 5.86; N, 8.27

実施例114

10 3-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

114a) 3-(5-クロロ-2-ベンゾチアリル)チオプロパンカルボン酸

水酸化カリウム(1 g)の70%エタノール水溶液(50ml)へ5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール(1.84 g)と3-ブロモプロピオン酸(1.53 g)を加えて3時間還流した。反応液を減圧濃縮し水で希釈後、酢酸でpH3に調節、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色結晶(1.52 g, 59%)として得た。NMR ($CDCl_3 + DMSO-d_6$) δ : 2.87 (2H, t, J = 7.0), 3.53 (2H, t, J = 7.0), 7.12 (1H, dd, J = 1.6 and 8.4), 7.39 (1H, d, J = 8.4), 7.47 (1H, s).

15 114b) 4-[N-[3-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)チオプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例114a)で得た3-(5-クロロ-2-ベンゾチアリール)チオプロパンカルボン酸と4-メチルアミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色結晶(28%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (9H, s), 1.46-1.75 (4H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.60-3.75 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.8), 7.80-7.84 (1H, m).

25 114c) 3-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例114b)で得た4-[N-[3-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル)チオプロピオニル]-

N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例7d)と同様にして酸化し、続いて実施例83c)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(0.6%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.56-1.70 (2H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.75-3.10 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.50-6.60 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.95 (1H, d, J = 8.8), 8.17 (1H, d, J = 6.0), 8.20 (1H, d, J = 2.0).

実施例115

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-3-ピペリジル]プロパンアミド

115a) 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-ヒドロキシピペリジン(10.1 g)の水(50 ml)―アセトニトリル(100 ml)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(26.19 g)を室温で滴下した。反応液を1時間かき混ぜた後、減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をヘキサンで結晶化して題記化合物を無色結晶(14.13 g, 70%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.60 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 3.66-3.78 (2H, m).

115b) 3-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

塩化オキサリル(5.01 ml)の塩化メチレン(150 ml)溶液へ-78°CでDMSO(5.42 ml)を滴下し、10分間かき混ぜた後、実施例115a)で得た3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.78 g)の塩化メチレン(10 ml)溶液を滴下した。その温度で10分間かき混ぜた後、-45°Cに昇温してさらに1時間かき混ぜた。反応液へトリエチルアミン(30 ml)を加え、0°Cで20分間かき混ぜた後、飽和塩化アンモン水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮、残留物をシリカゲルカラムで精製した。ヘキサンから再結晶して題記化合物を無色結晶(4.5 g, 78%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.93-2.01 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 6.8), 3.58 (2H, t, J = 6.0), 4.00 (2H, s).

115c) 3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例115b)で得た3-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例

42b)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(80%)として得た。NMR (CDCl₃)
 δ : 1.20-1.50 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.72 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.70-3.83 (1H, m).

115d) 3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例115c)で得た3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(72%)として得た。NMR (CDCl₃)
 δ : 1.40-1.90 (5H, m), 1.43 and 1.49 (total 9H, each s), 2.44-3.00 (4H, m), 2.77 and 2.89 (total 3H, each s), 3.50-3.66 (2H, m), 3.85-4.35 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.90-8.00 (4H, m), 8.48 and 8.49 (total 1H, each s).

115e) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-3-ピペリジル]プロパンアミド

実施例115d)で得た3-[N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(51%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.55-2.00 (4H, m), 2.42 (2.25H, s), 2.48 (0.75H, s), 2.65-2.98 (4H, m), 2.85 (0.75H, s), 2.95 (2.25H, s), 3.45-3.90 (4H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 6.42-6.60 (2H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.88-8.00 (4H, m), 8.13 (0.75H, d, J = 6.0), 8.21 (0.25H, d, J = 6.0), 8.46 (0.25H, s), 8.49 (0.75H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈ClN₃O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 60.60; H, 5.90; N, 8.49

実測値 (%) : C, 60.84; H, 5.98; N, 8.63

実施例116

N-[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチルプロパンアミド

116a) 8-(2-アミノ-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

2-アミノ-4-クロロピリジンと1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンから実施例90e)と同様にして題記化合物を無色固体(25%)として得た。NMR (CDCl₃) δ :

1.75 (4H, t, J = 6.0), 3.42 (2H, t, J = 6.0), 3.99 (4H, s), 4.21 (2H, br), 5.88 (1H, d, J = 2.2), 6.20 (1H, dd, J = 2.2 and 6.2), 7.80 (1H, d, J = 6.2).

116b) 1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジノン

実施例116a)で得た8-(2-アミノ-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(0.46 g)のアセトン(8 ml)溶液に4N塩酸(6 ml)を加え12時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、減圧濃縮した。残留物をクロロホルムと炭酸カリウムを加えた1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、有機層を分取して無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して題記化合物を黄色固体(0.29 g, 79%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.53 (4H, t, J = 6.0), 3.68 (4H, t, J = 6.0), 5.91 (1H, d, J = 2.2), 6.23 (1H, dd, J = 2.2 and 6.2), 7.87 (1H, d, J = 6.2)

116c) 2-アミノ-4-(4-メチルアミノ-1-ピペリジノ)ピリジン

実施例116b)で得た1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジノンから実施例42b)と同様にして題記化合物を無色固体(66%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.58 (1H, m), 2.87 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.19 (2H, br), 4.63 (2H, s), 5.87 (1H, d, J = 2.4), 6.20 (1H, dd, J = 2.4 and 6.2), 7.80 (1H, d, J = 6.2)

116d) N-[1-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチルプロパンアミド

実施例116c)で得た2-アミノ-4-(4-メチルアミノ-1-ピペリジノ)ピリジンから実施例65)と同様にして題記化合物を白色無晶性固体(37%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.56-1.75 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.82-2.96 (4H, m), 3.56 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.24 (2H, br), 4.57 (1H, m), 5.84 (1H, d, J = 2.6), 6.16 (1H, dd, J = 2.6 and 6.6), 7.60 (1H, m), 7.78-7.94 (5H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₇N₄O₃SCl·0.5H₂Oとして

計算値(%) C, 58.11; H, 5.69; N, 11.30

実測値(%) C, 58.38; H, 5.91; N, 11.56

実施例117

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-メチルプロパンアミド

117a) 2-ヒドロキシメチル-4-(4-メチルアミノピペリジノ)ピリジン

1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジノンから実施例65)と同様にして題記化合物を茶色油状物(74%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.94 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.63 (2H, s), 6.60 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 6.0).

117b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-メチルプロパンアミド

実施例117a)で得た2-ヒドロキシメチル-4-(4-メチルアミノピペリジノ)ピリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(40%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.56-1.79 (4H, m), 2.83 (3H, s), 2.86-2.99 (4H, m), 3.57 (2H, dd, J = 3.2 and 8.2), 3.95 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.65 (1H, m), 6.56-6.63 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.2 and 8.2), 7.93-7.97 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.6), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈N₃O₄SCl·0.5H₂Oとして

計算値 (%) C, 58.76; H, 5.72; N, 8.22

実測値 (%) C, 58.89; H, 5.92; N, 8.02

実施例118

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-メチルプロパンアミド

118a) 8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

2,6-ジメチル-4-クロロピリジンから実施例90e)と同様にして題記化合物を無色固体(71%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (4H, m), 2.42 (6H, s), 3.46 (4H, m), 3.99 (4H, s), 6.41 (2H, s).

118b) 1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジノン

実施例118a)で得た8-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンから実施例116b)と同様にして題記化合物を淡黄色固体(42%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (6H, s), 2.54 (4H, t, J = 6.2), 3.72 (4H, t, J = 6.2), 6.45 (2H, s).

118c) 2,6-ジメチル-4-(4-メチルアミノ-1-ピペリジノ)ピリジン

実施例118b)で得た1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジノンから実施例

42b)と同様にして題記化合物を無色固体(55%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.47 (9H, s), 2.69 (1H, m), 2.98-3.12 (4H, m), 3.88 (1H, m), 6.43 (2H, s).

118d) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-メチルプロパンアミド

実施例118c)で得た2,6-ジメチル-4-(4-メチルアミノ-1-ピペリジノ)ピリジンから実施例76b)と同様にして題記化合物を白色固体(38%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.56-1.68 (4H, m), 2.44 (6H, s), 2.83 (3H, s), 2.88-3.04 (4H, m), 3.57 (2H, dd, J = 7.0 and 8.0), 3.94 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.38 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₇N₄O₃ SCl·1.5H₂Oとして

計算値 (%) C, 59.25; H, 6.31; N, 7.97

実測値 (%) C, 59.34; H, 6.19; N, 8.33

実施例119

N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキシアミド

119a) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例9c)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]カルバミン酸tert-ブチル(0.12 g)から実施例6c)と同様にして題記化合物を無色結晶(61%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (9H, s), 1.90-2.04 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 6.7), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 9.0), 7.86-7.97 (4H, m), 8.46 (1H, s).

119b) 6-クロロ-2-(3-メチルアミノプロピル)スルホニルナフタレントリフルオロ酢酸塩

実施例119a)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルから実施例90d)と同様にして題記化合物を無色固体(98%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 1.81-1.97 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.8), 7.76 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.97 (1H, dd, J =

8.6 and 1.8), 8.22 (1H, d, J = 8.6), 8.23-8.33 (2H, m), 8.46 (2H, br), 8.65 (1H, br).

119c) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボキシアミド

- 5 実施例119b)で得た6-クロロ-2-(3-メチルアミノプロピル)スルホニルナフタレントリフルオロ酢酸塩から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色固体(81%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.62 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.56-2.82 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 7.0), 4.12 (2H, br), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 9.2), 7.85-7.97 (4H, m), 8.45 (1H, br).

- 10 119d) N-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキシアミド

- 15 実施例119c)で得たN-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピル]-N-メチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボキシアミドから実施例91e)と同様にして題記化合物を無色固体(89%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.74-2.13 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.63-2.95 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.12-3.19 (2H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 3.86-3.92 (2H, m), 6.47-6.51 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.6), 7.85-7.96 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 6.2), 8.46 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₉N₃O₃SCl·0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 59.10; H, 5.91; N, 8.33

- 20 実測値 (%) : C, 61.81; H, 5.89; N, 8.13

実施例120

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-1,4-ジアゼピパン

120a) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-1,4-ジアゼピパン

- 25 実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と1,4-ジアゼパンから実施例30b)と同様にして題記化合物を褐色油状物(41%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.77-1.87 (2H, m), 2.78-3.00 (6H, m), 3.46-3.62 (6H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

120b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリ

ジル)-1,4-ジアゼピパン

実施例120a)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-1,4-ジアゼピパン(0.16 g)、4-クロロ-2-メチルピリジン(0.11 g)および酢酸ナトリウム(41 mg)の酢酸(5 ml)溶液を110℃で13時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を暗赤色粉末(60 mg, 30%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.79-2.05 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.78-3.00 (4H, m), 3.36-3.71 (8H, m), 6.34-6.38 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.93-7.97 (5H, m), 8.13 (1H, d, J = 5.8), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₆N₃ClO₃S·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.83; H, 5.76; N, 8.58

実測値 (%) : C, 58.58; H, 5.86; N, 8.29

実施例121

(R)-4-[[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]カルボニル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン121a) (R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

D-プロリノール(5.4 g)、炭酸ナトリウム(7.4 g)、水(50 ml)および酢酸エチル(50 ml)の混合物へクロロ炭酸ベンジル(8.4 ml)を0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。有機相を分液し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色油状物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.52-2.10 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.50-3.74 (3H, m), 4.01 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.15 (2H, s), 7.28-7.46 (5H, m).

121b) (R)-2-メチルスルホニルオキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例121a)で得た(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルから実施例113b)と同様にして題記化合物を無色粉末(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.78-2.15 (4H, m), 2.84 and 2.93 (total 3H, s for each), 3.35-3.55 (2H, m), 4.00-4.45 (3H, m), 5.14 (2H, s), 7.25-7.50 (5H, m).

121c) (R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例121b)で得た(R)-2-メチルスルホニルオキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルから実施例113c)と同様にして題記化合物を無色油状物(60%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.15 (4H, m), 2.65-3.00 (1H, m), 3.30-3.79 (3H, m), 3.95-4.25 (1H, m), 4.95-5.20 (2H, m), 7.24-8.02 (11H, m).

5 121d) (R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例121c)で得た(R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)チオメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルから実施例7d)と同様にして題記化合物を無色シラップ(96%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.75-2.50 (4H, m), 3.00-3.28 (1H, m), 3.28-3.47 (2H, m), 3.50-4.03 (1H, m), 4.08-4.25 (1H, m), 4.80-5.08 (2H, m), 7.04-7.40 (5H, m), 7.52-8.08 (5H, m), 8.36 and 8.49 (total 1H, s for each).

10 121e) (R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭化水素酸塩

実施例121d)で得た(R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルから実施例113e)と同様にして題記化合物を無色粉末

15 (93%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55-2.00 (3H, m), 2.14 (1H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.2), 3.75 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.04 (1H, dd, J = 4.5 and 14.4), 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.21-8.34 (3H, m), 8.73 (1H, s).

121f) (R)-4-[[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]カルボニル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

20 実施例121e)で得た(R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭化水素酸塩と実施例113g)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸から実施例113h)と同様にして題記化合物を黄色粉末(26%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.54-2.64 (9H, m), 2.43 (3H, s), 2.70-2.94 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J = 10.0 and 13.8), 3.36-3.68 (2H, m), 3.76 (3.98 (3H, m), 4.26-4.44 (1H, m), 6.36-6.56 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.78-8.06 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.8), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₀N₃O₃SCl·0.2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 62.89; H, 5.94; N, 8.15

実測値 (%) : C, 62.88; H, 5.82; N, 8.24

実施例122

(R)-4-[2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]-2-オキシエチル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

122a) 2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)酢酸エチル

- 5 ジエチルホスホノ酢酸エチル(22.3 g)のTHF(90 ml)溶液へ水素化ナトリウム(60%油性; 4.3 g)を0°Cで加え、30分間かき混ぜた。4-オキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(18 g)のTHF(90 ml)溶液を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルで希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をヘキサンから再結晶して4-(2-エトキシ-2-オキシエチリデン)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルを黄色固体(12.8 g, 53%)として得た。
- 10

- 得られた固体(12.8 g)のメタノール(130 ml)溶液に10%パラジウム—炭素(1.3 g)を加え、水素雰囲気下にかき混ぜた。反応終了後、触媒をろ去、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色油状物(12.9 g, 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.33 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0), 1.45 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.05 (1H, m), 2.23 (2H, d, J = 7.0), 2.60-2.83 (2H, m), 3.95-4.22 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0).
- 15

122b) 2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]酢酸エチル

- 実施例122a)で得た2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)酢酸エチルから実施例91e)と同様にして題記化合物を無色油状物(51%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.0), 1.20-1.44 (2H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 1.92-2.32 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.86 (2H, dt, J = 2.4 and 12.6), 3.78-3.94 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.0), 6.44-6.58 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 6.0).
- 20

122c) 2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]酢酸

- 25 実施例122b)で得た2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]酢酸エチル(5.2g)、水酸化ナトリウム(1.3 g)、水(10 ml)およびメタノール(2 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1N塩酸で中和し、減圧濃縮した。残留物をCHP-20カラムで精製して題記化合物を無色粉末(43%)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08-1.24 (2H, m), 1.71 (2H, d, J = 12.9), 1.82-1.98 (1H, m), 2.16 (2H, d, J = 6.6), 2.23

(3H, s), 2.78 (2H, t, $J = 12.6$), 3.88 (2H, d, $J = 13.2$), 6.61 (1H, dd, $J = 2.4$ and 6.0), 6.67 (1H, d, $J = 2.4$), 7.99 (1H, d, $J = 6.0$).

122d) (R)-4-[2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]-2-オキシエチル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

5 実施例122c)で得た2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]酢酸と実施例121e)で得た(R)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭化水素酸塩から実施例113h)と同様にして題記化合物を無色粉末(23%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.05-1.35 (2H, m), 1.50-3.00 (11H, m), 2.46 (3H, s), 3.05-3.25 (1H, m), 3.25-3.55 (2H, m), 3.67-4.02 (3H, m), 4.25-4.45 (1H, m), 6.44-6.56 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.86-8.02 (4H, m), 8.06-8.18 (1H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 62.85; H, 6.22; N, 7.85

実測値 (%) : C, 62.65; H, 6.10; N, 7.99

15 実施例123

(S)-4-[2-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]-2-オキシエチル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン

実施例122c)で得た2-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]酢酸と実施例113e)で得た(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭化水素酸塩から実施例113h)と同様にして題記化合物を無色粉末(21%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.08-1.35 (2H, m), 1.60-2.60 (9H, m), 2.47 (3H, s), 2.75-2.98 (2H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 9.8$ and 13.6), 3.25-3.55 (2H, m), 3.76-4.05 (3H, m), 4.26-4.45 (1H, m), 6.46-6.56 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 2.0$ and 8.8), 7.86-8.00 (4H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 8.49 (1H, s).

25 実施例124

3-(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

124a) 3-(5-クロロ-2-インドリル)チオプロピオン酸

5-クロロ-2-インドリンチオン(Takada, S et al., Chem. Pharm. Bull., 1984, 32,

877)から実施例114a)と同様にして題記化合物を淡黄色結晶(70%)として得た。
NMR (CDCl₃) δ: 2.68 (2H, t, J = 7.0), 3.06 (2H, t, J = 7.0), 6.62 (1H, d, J = 1.2), 7.14 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.24 (1H, d, J = 8.8), 7.52 (1H, d, J = 1.2), 8.35 (1H, s).

5 124b) 4-[N-[3-(5-クロロ-2-インドリル)チオプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例124a)で得た3-(5-クロロ-2-インドリル)チオプロピオン酸と4-メチルアミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色結晶(43%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.42-1.63 (4H, m), 1.46
10 and 1.47 (total 9H, each s), 2.60-2.90 (4H, m), 2.82 and 2.85 (total 3H, each s), 3.18 (2H, t, J = 6.6), 3.50-3.70 (0.2H, m), 4.05-4.35 (2H, m), 4.58-4.75 (0.8H, m), 6.52 (1H, d, J = 2.0), 7.12 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.28 (1H, d, J = 8.8), 7.48 (1H, d, J = 2.0), 9.60 (1H, bs).

15 124c) 4-[N-[3-(5-クロロ-2-インドリル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例124b)で得た4-[N-[3-(5-クロロ-2-インドリル)チオプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例7d)と同様にして題記化合物を無色結晶(93%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.42-1.72 (4H, m), 1.46 and 1.48 (total 9H, each s), 2.60-3.00 (4H, m), 2.78, 2.84 (total 3H, each s),
20 3.68 (2H, t, J = 7.2), 4.05-4.55 (3H, m), 7.14 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.41 (1H, d, J = 8.8), 7.68 (1H, s), 9.82 (0.75H, s), 9.93 (0.25H, s).

124d) 3-(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例124c)で得た4-[N-[3-(5-クロロ-2-インドリル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(33%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.90 (4H, m), 2.45 (2.25H, s), 2.48 (0.75H, s), 2.78 (0.75H, s), 2.83 (2.25H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.2), 3.70-4.05 (2.25H, m), 4.50-4.65 (0.75H, s), 6.45-6.60 (2H, m), 7.14 (0.75H, s), 7.15 (0.25H, s), 7.33 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.41 (1H, d, J = 8.8),

7.69 (1H, d, J = 2.0), 8.16 (0.75H, d, J = 6.0), 8.20 (0.25H, d, J = 6.0).

元素分析値 $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 57.07; H, 5.83; N, 11.58

実測値 (%) : C, 57.10; H, 5.92; N, 11.53

5 実施例125

3-(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

125a) 4-[N-[3-(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10 実施例124c)で得た4-[N-[3-(5-クロロ-2-インドリル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.35 g)のDMF(10 ml)溶液へ水素化ナトリウム(60%油性; 36 mg)を加え30分間かき混ぜた後、よう化メチル(0.1 ml)を加え室温でさらに16時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水で希釈、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.34 g, 90%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15-1.70 (4H, m), 145, 1.4 (total 9H, each s), 2.50-2.66 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.0), 3.66 (2H, t, J = 7.0), 4.00-4.30 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.17 and 7.18 (total 1H, each s), 7.32-7.40 (2H, m), 7.65, 7.66 (total 1H, each d, J = 2.0)

20 125b) 3-(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

25 実施例125a)で得た4-[N-[3-(5-クロロ-1-メチル-2-インドリル)スルホニルプロピオニル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(14%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20-1.34 (2H, m), 1.40-1.90 (2H, m), 2.44 and 2.47 (total 3H, each s), 2.67-2.95 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 6.8), 3.68 (2H, t, J = 6.8), 3.80-3.90 (2H, m), 4.04 and 4.05 (total 3H, each s), 4.15-4.26 (1H, m), 6.40-6.58 (2H, m), 7.17 and 7.19 (total 1H, each s), 7.33-7.42 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.6), 8.15 and 8.19

(total 1H, d, J = 6.0).

元素分析値 $C_{24}H_{29}ClN_4O_3S \cdot 0.25H_2O$ として

計算値 (%) : C, 58.41; H, 6.02; N, 11.35

実測値 (%) : C, 58.25; H, 6.00; N, 11.17

5 実施例126

4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-3-ピペリジル]ブタンアミド

126a) 3-[N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブタノイル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10 実施例24c)で得た4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル酪酸と実施例115c)で得た3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(80%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 and 1.47(total 9H, each s), 1.45-1.85 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.45-2.80 (4.6H, m), 2.80 and 2.84 (total 3H, each s), 3.32 (2H, t, J = 7.2), 3.45-3.60 (0.4H, m), 3.84-4.42 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.86-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

126b) 4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-3-ピペリジル]ブタンアミド

20 実施例126a)で得た3-[N-[4-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルブタノイル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(44%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60-1.93 (4H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.43 (2H, s, 2/3Me), 2.46 (1H, s, 1/3Me), 2.50-2.83 (4H, m), 2.88 (1H, s, 1/3NMe), 2.90 (2H, s, 2/3NMe), 3.25-3.45 (2H, m), 3.62-3.92 (2H, m), 4.40-4.58 (1H, m), 6.47-6.60 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.86-8.00 (4H, m), 8.13 (2/3H, d, J = 6.4), 8.20 (1/3H, d, J = 6.4), 8.46 (1/3H, s), 8.48 (2/3H, s).

元素分析値 $C_{26}H_{30}ClN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 61.34; H, 6.14; N, 8.25

実測値 (%) : C, 61.19; H, 6.12; N, 8.24

実施例127

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド127a) [1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミン

- 5 実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドン(0.67 g)の酢酸(8 ml)溶液へ酢酸アンモニウム(2.71 g)を加え、0℃で1時間かき混ぜた後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.90 g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物へ塩化メチレンと炭酸カリウム水溶液を加えアルカリ性にした。有機相を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して
- 10 題記化合物を黄色油状物(0.53 g, 79%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.28-1.65 (4H, m), 1.88-2.00 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.82-2.97 (2H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 5.8).

127b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

- 15 実施例127a)で得た[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(15%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.35-1.48 (2H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.68 (2H, t, J = 7.5), 2.85-2.97 (2H, m), 3.55 (2H, d, J = 7.5), 3.76-3.83 (2H, m), 3.93 (1H, m), 5.57 (1H, d, J = 7.6), 6.47-6.51 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.88-7.96 (4H, m), 8.16
- 20 (1H, d, J = 5.8), 8.46 (1H, d, J = 0.8).

元素分析値 C₂₄H₂₆N₃ClO₃S·0.3H₂Oとして

計算値(%) : C, 60.38; H, 5.62; N, 8.80

実測値(%) : C, 60.46; H, 5.46; N, 8.90

実施例128

- 25 N-ブチル-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

128a) N-ブチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミン

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドンとブチルアミンから実施例30a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(98%)として得た。NMR (CDCl₃)

δ : 1.35-1.69 (2H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.63-3.09 (3H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 7.25-7.34 (5H, m), 8.14 (1H, d, $J = 6.0$).

128b) N-ブチル-3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

- 5 実施例128a)で得たN-ブチル-N-[1-(2-メチル4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(36%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.47-1.80 (4H, m), 2.41-2.45 (3H, m), 2.68-3.18 (4H, m), 3.52-3.89 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.46 and 4.52 (2H, each s), 4.63-4.69 (1H, m), 6.41-6.50 (2H, m), 7.07-7.30 (5H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.76-7.95 (3H, m), 8.11-8.51 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{ClO}_3\text{S}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 65.82; H, 5.77; N, 7.43

実測値 (%) : C, 65.57; H, 5.98; N, 7.75

実施例129

- 15 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-(2-ピリジル)メチルプロパンアミド

129a) N-[1-(2-メチル4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-(2-ピリジル)メチルアミン

実施例42a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリドンとN-(2-ピリジル)メチルアミンから実施例30a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(41%)として得た。

- 20 NMR (CDCl_3) δ : 1.39-1.56 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.74-2.96 (3H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 3.97 (2H, s), 6.50-6.54 (2H, m), 7.17 (1H, t, $J = 6.2$), 7.27-7.69 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J = 6.0$), 8.55 (1H, d, $J = 4.8$).

129b) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-(2-ピリジル)メチルプロパンアミド

- 25 実施例129a)で得たN-[1-(2-メチル4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-(2-ピリジル)メチルアミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(50%)として得た。NMR (CDCl_3) δ : 1.45-1.64 (4H, m), 2.42 and 2.45 (3H, each s), 2.79-3.19 (4H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.80-3.97 (2H, m), 4.52-4.72 (3H, m), 6.41-6.50 (2H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.84-7.98 (4H, m), 8.10-8.18 (1H, m),

8.40-8.51 (2H, m).

元素分析値 $C_{30}H_{31}N_4ClO_3S \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 62.00; H, 5.72; N, 9.64

実測値 (%) : C, 62.09; H, 5.36; N, 9.63

5 実施例130

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン

130a) 4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル

10 1-Boc-ピペラジンから実施例90e)と同様にして題記化合物を褐色固体(92%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.28-3.33 (4H, m), 3.53-3.58 (4H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 5.8$).

130b) 4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジン二塩酸塩

15 実施例130a)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルから実施例70a)と同様にして題記化合物を褐色粉末(定量的)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.57 (3H, s), 3.42 (4H, t, $J = 5.5$), 4.01 (4H, t, $J = 5.3$), 7.14-7.18 (2H, m), 8.13 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.0).

130c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン

20 実施例130b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジン二塩酸塩から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(55%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.48 (3H, s), 2.89-2.97 (2H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.55-3.71 (6H, m), 6.47-6.53 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 2.2$ and 8.8), 7.92-7.96 (4H, m), 8.22 (1H, d, $J = 5.4$), 8.48 (1H, s).

元素分析値 $C_{23}H_{24}N_3ClO_3S \cdot 0.1H_2O$ として

25 計算値 (%) : C, 60.08; H, 5.31; N, 9.14

実測値 (%) : C, 59.78; H, 5.39; N, 9.42

実施例131

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸メチル

131a) 4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル

ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル塩酸塩(公開特許公報
平3-232864)から実施例90e)と同様にして題記化合物を黄色油状物(63%)として
得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 2.46-3.43 (3H, m), 3.67-3.73 (3H, m),
4.00-4.42 (3H, m), 4.80-4.93 (1H, m), 5.17-5.21 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m),
7.34-7.38 (5H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.4).

131b) 4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-ジカルボン酸メチル

実施例131a)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-
ベンジル 2-メチル(1.0 g)と10%パラジウム-炭素(0.15 g)をメタノール(15 ml)
に加え、常温常圧で加水素分解した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留
物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色油状物(0.53 g, 83%)として得
た。NMR (CDCl₃) δ: 2.15 (1H, br), 2.47 (3H, s), 2.86-3.82 (10H, m), 6.53-
6.59 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 5.8).

131c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-2-ピペラジンカルボン酸メチル

実施例131b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-ジカルボン酸メチル
から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(52%)として得た。NMR
(CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s), 2.89-3.20 (4H, m), 3.43-3.85 (7H, m), 4.31-
4.60 (2H, m), 5.19 (1H, m), 6.49-6.55 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and
8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 6.2), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₆N₃ClO₅S・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.19; H, 5.18; N, 8.00

実測値 (%) : C, 57.43; H, 5.57; N, 8.16

実施例132

(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペ
リジル]ピロリジン-1-カルボキサミド

132a) (S)-4-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]カルボニル
アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸(0.40 g)とトリエチルアミン(0.34 ml)のトルエン(8.0 ml)溶液へ0℃でアジ化ジフェニルホスホリル(0.53 ml)を加え、80℃で2時間かき混ぜた。反応液を室温に戻し、実施例113e)で得た(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン(0.64 g)のトルエン(2 ml)溶液を加え、80℃で1時間かき混ぜた。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水で順次に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.88 g, 定量的)として得た。

132b) (S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]ピロリジン-1-カルボキサミド

実施例132a)で得た(S)-4-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]カルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様にして題記化合物を無色粉末(8%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.52 (2H, m), 1.82-2.34 (6H, m), 2.44 (3H, s), 2.84-3.02 (2H, m), 3.10-3.34 (3H, m), 3.68-3.90 (4H, m), 4.20-4.42 (2H, m), 6.44-6.56 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.86-7.98 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 5.8), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₃₁N₄O₃SCl·2H₂Oとして

計算値(%) : C, 57.59; H, 6.26; N, 9.95

実測値(%) : C, 57.53; H, 5.81; N, 10.28

実施例133

(S)-N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

133a) (S)-4-[N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例113e)で得た(S)-2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチルピロリジン臭化水素酸塩(2.4 g)、酢酸(24 ml)および水(2.4 ml)の混合物へ0℃で亜硝酸ナトリウム(2.12 g)を加え、室温でさらに2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をエーテルに溶解して水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた油状物を酢酸(18 ml)と水(24 ml)に溶解して、亜鉛粉(1.69 g)を加

えて室温で2時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩化メチレンに溶解し、飽和重曹水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸(1.41 g)、HOBt(1.13 g)およびWSC(1.77 g)を上で得た塩化メチレン溶液へ加え、室温で2時間かき混ぜた。

- 5 反応液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(1.88 g, 57%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.44 and 1.46 (total 9H, each s), 1.48-1.98 (7H, m), 2.08-2.58 (2H, m), 2.60-3.02 (3H, m), 3.10-3.36 (2H, m), 3.40-3.62 (2H, m), 3.96-4.26 (2H, m), 5.92 and 6.68 (total 1H, each s),
10 7.60 (1H, dd, J = 2.1 and 8.7), 7.82-8.00 (4H, m), 8.44 and 8.46 (total 1H, each s).

133b) (S)-N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

- 実施例133a)で得た(S)-4-[N-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルメチル-1-ピロリジル]カルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから実施例83c)と同様に
15 して題記化合物を褐色粉末(22%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.48-1.96 (7H, m), 2.04-2.50 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.70-3.10 (3H, m), 3.16-3.38 (2H, m), 3.42-3.68 (2H, m), 2.74-3.96 (2H, m), 6.40-6.56 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.82-8.00 (4H, m), 8.11 (1H, d, J = 5.8), 8.45 (1H, d, J = 1.2).

- 20 元素分析値 C₂₇H₃₁N₄O₃·1.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.53; H, 6.18; N, 10.11

実測値 (%) : C, 58.67; H, 5.86; N, 10.06

実施例134

- 25 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-メチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボキサミド

134a) 1-ベンジルオキシ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸

実施例131a)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル(1.30 g)および1N水酸化ナトリウム水溶液(7.0 ml)のメタノール(10 ml)溶液を室温で2時間かき混ぜた後、1N塩酸で中和した。反応液を減

圧濃縮し、残留物をXAD-2カラムで精製し、題記化合物を淡黄色粉末(1.39 g, 定量的)として得た。NMR (CD₃ OD) δ : 2.49 (3H, s), 3.32-4.81 (7H, m), 5.17-5.18 (2H, m), 6.99 (2H, br), 7.33-7.38 (5H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.6).

134b) 2-(N-メチルカルバモイル)-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例134a)で得た1-ベンジルオキシ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸とメチルアミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(81%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 2.79 (3H, d, J = 4.8), 2.95-3.61 (4H, m), 4.10-4.79 (3H, m), 5.20 and 5.22 (2H, each s), 6.52-6.59 (2H, m), 7.38 (5H, br), 8.18 (1H, d, J = 5.8).

134c) N-メチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-2-カルボキサミド

実施例134b)で得た2-(N-メチルカルバモイル)-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルから実施例129b)と同様にして題記化合物を無色油状物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 2.85 (3H, d, J = 5.1), 2.96-3.17 (4H, m), 3.47-3.54 (3H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 2.6 and 6.0), 6.60 (1H, d, J = 2.4), 6.99 (1H, br), 8.18 (1H, d, J = 4.0).

134d) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-メチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボキサミド

実施例134c)で得えたN-メチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジン-2-カルボキサミドから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(30%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (3H, s), 2.73-5.22 (14H, m), 6.54-6.61 (2H, m), 6.72-6.74 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.88-8.01 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.8), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₇N₄ClO₄S·0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 57.30; H, 5.39; N, 10.69

実測値(%) : C, 57.47; H, 5.44; N, 10.38

実施例135

2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチル

135a) 2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチル

2-(2-ピペラジル)酢酸エチル(公開特許公報 平3-232864)から実施例90e)と同様にして題記化合物を黄色油状物(74%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.1), 1.64 (1H, br), 2.44-3.70 (12H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1), 6.50-6.54 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 6.2).

135b) 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチル

実施例135a)で得た2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチルから実施例76b)と同様にして題記化合物を黄色粉末(50%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.18-1.30 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.59-3.07 (6H, m), 3.45-4.96 (9H, m), 6.45-6.49 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.95-7.97 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.8), 8.49 (1H, d, J = 3.0).

元素分析値 C₂₇H₃₀N₃ClO₅S・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.63; H, 5.65; N, 7.60

実測値 (%) : C, 58.33; H, 5.72; N, 7.56

実施例136

2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]アセトアミドおよび1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセチル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン

136a) 1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ニトロソピペラジン

実施例130b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジン二塩酸塩(1.00 g)の水溶液(10 ml)へ亜硝酸ナトリウム(0.41 g)の水溶液(2 ml)を0℃でゆっくり加え、さらにその温度で2時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をエタノールに溶解し、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮して題記化合物を褐色固体(0.97 g, 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.56 (3H, s), 3.93 (4H, s), 3.95-4.01 (2H, m), 4.58-4.64 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 8.07-8.11 (1H, m).

136b) 4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジールアミン

実施例136a)で得た1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ニトロソピペラジン(0.97 g)の酢酸(5 ml)溶液を亜鉛末(1.10 g)の水(5 ml)けん濁液へ加え、室温で激しく15時間か

き混ぜた。反応液を80℃に加熱し、熱時ろ過した。ろ液を40%水酸化カリウム水溶液でアルカリ性にして塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジンを含む黄色油状物(0.52 g, 68%)として得

た。NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 2.74 (2H, t, J = 5.1), 2.97-3.02 (2H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 3.38 (2H, t, J = 5.2), 6.49-6.55 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 6.0).

136c) 2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]アセトアミドおよび1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセチル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン

実施例136b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジンを含む4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジルアミンから実施例30b)と同様にして題記化合物を得た。

2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]アセトアミド: 黄色粉末(18%)、NMR (CDCl₃) δ: 2.47 and 2.48 (3H, each s),

2.65 (1H, m), 2.98-4.55 (10H, m), 6.45-6.55 (2H, m), 7.41-7.97 (5H, m), 8.19-8.24 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m).

元素分析値 C₂₂H₂₃N₄ClO₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.46; H, 5.17; N, 11.97

実測値 (%) : C, 56.19; H, 5.41; N, 11.87

1-[2-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルアセチル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピ

ペラジン: 無色粉末(27%)、NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (3H, s), 3.34-3.87 (8H, m),

4.36 (2H, s), 6.51-6.57 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.88-7.97 (4H, m), 8.24 (1H, d, J = 6.0), 8.48 (1H, m).

元素分析値 C₂₂H₂₂N₃ClO₃S·0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.80; H, 5.07; N, 9.35

実測値 (%) : C, 58.66; H, 5.15; N, 9.72

実施例137

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]プロパンアミド

実施例136b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジンを含む4-(2-メチル-4-

ピリジル)-1-ピペラジルアミンから実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(29%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.45 and 2.48 (3H, each s), 2.62-2.69 (2H, m), 2.89-3.14 (6H, m), 3.41-3.59 (4H, m), 3.75 (1H, br), 6.27-6.63 (3H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.93-7.97 (4H, m), 8.17-8.24 (1H, m), 8.47-8.50 (1H, m).

5 元素分析値 C₂₃H₂₅N₄ClO₃S·0.8H₂Oとして
 計算値 (%) : C, 56.68; H, 5.50; N, 11.49
 実測値 (%) : C, 56.50; H, 5.23; N, 11.32

実施例138

10 3-(5-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

138a) 塩化5-クロロベンゾチオフェン-2-スルホニル

15 塩化スルフリル(1.36 ml)を0℃でDMF(1.46 g)へ滴下し、室温で15分間かき混ぜた後、5-クロロベンゾチオフェン(Pla P. A. et al., J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1271)(1.68 g)を加え、90℃で3時間かき混ぜた。反応液へ氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサンから再結晶して題記化合物を無色結晶(0.52 g, 20%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.88 (1H, d, J = 8.8), 8.30 (1H, d, J = 1.8), 8.56 (1H, s).

138b) 3-(5-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル

20 実施例138a)で得た塩化5-クロロベンゾチオフェン-2-スルホニル(0.43 g)を水素化ほう素ナトリウム(0.12 g)のTHF(10 ml)けん濁液へ加え、40℃で7時間かき混ぜた。反応液へ氷水を加え、10%塩酸でpH12に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.4 ml)とアクリル酸tert-ブチル(1.03 g)を加えて20時間還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸でpH2とした。混合液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製後、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して題記化合物を無色結晶(0.25 g, 44%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.7), 3.52 (2H, t, J = 7.7), 7.47 (1H, dd, J =

1. 8 and 8. 8), 7. 85 (1H, d, J = 8. 8), 8. 26 (1H, d, J = 1. 8), 8. 39 (1H, s).

138c) 3-(5-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸

実施例138b)で得た3-(5-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸
tert-ブチル(0.28 g)のトルエン(2 ml)溶液へトリフルオロ酢酸(2 ml)を加え、室温
5 で1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をヘキサン/酢酸エチルで結
晶化して題記化合物を無色結晶(0.24 g, 98%)として得た。NMR (CDCl₃+DMSO-
d₆) δ: 2. 75 (2H, t, J = 7. 7), 3. 55 (2H, t, J = 7. 7), 7. 47 (1H, dd, J =
2. 2 and 8. 4), 7. 87 (1H, d, J = 8. 4), 8. 25 (1H, d, J = 2. 2), 8. 42 (1H, s).

138d) 3-(5-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピ
10 リジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例138c)で得た3-(5-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸と
実施例42b)で得た4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-ピリジル)ピペリジンから実
施例30b)同様にして題記化合物を無色結晶(50%)として得た。NMR (CDCl₃) δ:
1. 40-2. 00 (5H, m), 2. 44 (2. 25H, s), 2. 47 (0. 75H, s), 2. 76 (0. 75H, s), 2. 78-3. 10
15 (4H, m), 2. 84 (2. 25H, s), 3. 52-3. 76 (2H, m), 3. 72-4. 10 (2. 25H, m), 4. 48-4. 80
(0. 25H, m), 6. 40-6. 60 (2H, m), 7. 47 (1H, dd, J = 1. 8 and 8. 8), 7. 86 (1H, d, J =
8. 8), 8. 16 (1H, d, J = 5. 8), 8. 25 (1H, d, J = 1. 8), 8. 40 (0. 75H, s), 8. 42 (0. 25H, s).
元素分析値 C₂₃H₂₆N₃ClO₃S₂・0. 25EtOH・0. 25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 55. 55; H, 5. 55; N, 8. 27

20 実測値 (%) : C, 55. 58; H, 5. 41; N, 8. 12

実施例139

3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-
4-ピペリジル]プロパンアミド

139a) 塩化6-クロロベンゾチオフェン-2-スルホニル

25 6-クロロベンゾチオフェン(WO 98/24784)から実施例138a)と同様にして題記化
合物(10%)を得た。NMR (CDCl₃) δ: 7. 60(1H, dd, J = 1. 8 and 8. 8), 7. 95 (1H, d,
J = 1. 8), 8. 24 (1H, d, J = 8. 8), 8. 50 (1H, s).

139b) 3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチルおよ
び3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸

実施例139a)で得た塩化6-クロロベンゾチオフェン-2-スルホニルから実施例138b)と同様の反応により題記化合物を得た。

3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル：無色結晶(8%)、NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.7), 3.50 (2H, t, J = 7.7), 7.53 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.92 (1H, d, J = 1.8), 8.19 (1H, d, J = 8.8), 8.33 (1H, s).

3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸：結晶(16%)、NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ : 2.74 (2H, t, J = 7.5), 3.54 (2H, t, J = 7.5), 7.52 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.94 (1H, d, J = 1.8), 8.18 (1H, d, J = 8.8), 8.33 (1H, s).

139c) 3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例139b)で得た3-(6-クロロ-2-ベンゾチエニル)スルホニルプロピオン酸から実施例30b)から同様にして題記化合物を無色粉末(50%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.45-2.00 (5H, m), 2.45 and 2.47 (total 3H, each s), 2.70-3.10 (4H, m), 2.77 and 2.83 (total 3H, each s), 3.50-3.70 (2H, m), 3.70-4.10 (2.25H, m), 4.48-4.80 (0.75H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.93 (1H, d, J = 1.8), 8.10-8.20 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.8), 8.34 and 8.35 (total 1H, each s).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₃S₂ · 0.25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 55.56; H, 5.38; N, 8.46

実測値 (%) : C, 55.58; H, 5.41; N, 8.35

実施例140

3-(5-クロロ-2-ベンゾフラニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

140a) 1-クロロ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンゼン

4-クロロフェノール(12.9 g)、炭酸カリウム(13.8 g)および1-ブロモ-2,2-ジエトキシエタン(17.7 g)をDMF(100 ml)に加え、150℃で17時間かき混ぜた。DMFを減圧留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物(24.5 g, 定量的)を得た。

得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.46 (6H, s), 3.97 (2H, d, J = 5.0), 4.70 (1H, t, J = 5.0), 6.86 (2H, d, J = 8.8), 7.23 (2H, d, J = 8.8).

140b) 5-クロロベンゾフラン

ポリリン酸(60 g)と4-クロロベンゼン(300 ml)混合物へ還流下、実施例140a)で
5 得た1-クロロ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンゼン(24.5 g)を滴下し、14時間還流
した。反応液へ氷水を加え、ヘキサンで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥した後、溶媒を留去、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記
化合物を淡黄色油状物(10 g, 66%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 6.73 (1H, dd,
J = 2.2 and 2.2), 7.25 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.43 (1H, d, J = 8.8), 7.57 (1H,
10 d, J = 2.2), 7.64 (1H, d, J = 2.2).

140c) 塩化5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル

窒素気流下にクロロスルホン酸(6.5 g)を五塩化りん(4.6 g)へ滴下し、さらに10
分間かき混ぜた後、実施例140b)で得た5-クロロベンゾフラン(3.4 g)を加え55°C
で15分間かき混ぜた。反応液へ氷水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水
15 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製し
て題記化合物を無色結晶(2.1 g, 39%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 7.49 (1H,
dd, J = 2.2 and 8.8), 7.59 (1H, d, J = 8.8), 7.93 (1H, d, J = 2.2), 8.39 (1H, s).

140d) 3-(5-クロロ-2-ベンゾフラン)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル

実施例140c)で得た塩化5-クロロベンゾフラン-2-スルホニルから実施例138b)
20 と同様にして題記化合物を無色結晶(11%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.39
(9H, s), 2.75 (2H, t, J = 7.7), 3.53 (2H, t, J = 7.7), 7.42 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8),
7.54 (1H, d, J = 8.8), 7.87 (1H, d, J = 2.2), 8.21 (1H, s).

140e) 3-(5-クロロ-2-ベンゾフラン)スルホニルプロピオン酸

実施例140d)で得た3-(5-クロロ-2-ベンゾフラン)スルホニルプロピオン酸tert-
25 ブチルから実施例138c)と同様にして題記化合物を無色結晶(79%)として得た。
NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ : 2.80 (2H, t, J = 7.7), 3.57 (2H, t, J = 7.7), 7.42
(1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.55 (1H, d, J = 8.8), 7.87 (1H, d, J = 2.2), 8.24 (1H,
s).

140f) 3-(5-クロロ-2-ベンゾフラニル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピ

リジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例140e)で得た3-(5-クロロ-2-ベンゾフラン)スルホニルプロピオン酸から
 実施例30b)同様にして題記化合物を無色粉末(35%)として得た。NMR (CDCl₃)
 δ : 1.50-1.90 (4H, m), 2.45 and 2.47 (total 3H, each s), 2.76 and 2.84 (total 3H,
 5 each s), 2.80-3.10 (4H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 4.40-4.80 (1H,
 m), 6.45-6.60 (2H, m), 7.30-7.60 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 2.2), 8.16 (1H, d, J =
 6.2), 8.24 and 8.25 (total 1H, each s).

元素分析値 C₂₃H₂₆ClN₃O₄Sとして

計算値 (%) : C, 58.04; H, 5.51; N, 8.83

10 実測値 (%) : C, 57.89; H, 5.78; N, 9.11

実施例141

N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-3-[4-(4-ピリジル)フェニル]
スルホニルプロパンアミド141a) 3-[4-(4-ピリジル)フェニル]スルホニルプロピオン酸tert-ブチル

15 実施例59b)で得た3-(4-ブロモフェニル)スルホニルプロピオン酸tert-ブチル
 (1.40 g)、4-ピリジルほう酸(0.50 g)およびテトラキストリフェニルホスホニウム
 パラジウム(0.25 g)を2M炭酸ナトリウム水溶液(4 ml)とジメトキシエタン(15 ml)
 の混合液へ加え、アルゴン雰囲気下に15時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、
 酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去
 20 し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色固体(0.19 g, 14%)と
 して得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.7), 3.45 (2H, t, J =
 7.7), 7.53 (2H, d, J = 6.2), 7.82 (2H, d, J = 8.2), 8.04 (2H, d, J = 8.2), 8.75 (2H,
 d, J = 6.2).

141b) N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-3-[4-(4-ピリジル)フ
エニル]スルホニルプロパンアミド

25 実施例141a)で得た3-[4-(4-ピリジル)フェニル]スルホニルプロピオン酸tert-ブ
 チル(0.19 g)のTFA(5 ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留
 物をDMF(10 ml)に溶解し、実施例42b)で得た4-メチルアミン-1-(2-メチル-4-
 ピリジル)ピペリジン(0.20 g)とDMTMM(0.42 g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。

反応液を減圧濃縮し、残留物へ重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色固体(15 mg, 6%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.95 (4H, m), 2.65 and 2.68 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.6), 4.07 (2H, m), 4.76 (1H, m), 6.50-6.64 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 6.4), 7.84 (2H, d, J = 8.4), 8.00-8.20 (3H, m), 8.75 (2H, d, J = 6.4).

実施例142

3-(6-クロロ-2-インドリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

142a) 6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-チオン

6-クロロオキシインドール(8.38 g)と重曹(8.4 g)をTHF(75 ml)にけん濁し、五硫化りん(6.75 g)を加え、室温で12時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物へ水を加えクロロホルムで抽出、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残留物をクロロホルムから再結晶して題記化合物を黄色結晶(2.56 g, 28%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 4.04 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.0), 7.29 (1H, d, J = 8.0), 12.65 (1H, s).

142b) 3-(6-クロロ-1H-インド-2-イル)チオプロパン酸

実施例142a)で得た6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-チオンから実施例114a)と同様にして題記化合物を淡黄色結晶(72%)として得た。NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ : 2.63 (2H, t, J = 7.0), 3.07 (2H, t, J = 7.0), 6.60 (1H, dd, J = 0.6 and 1.8), 7.03 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4), 7.30-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.4), 9.63 (1H, bs).

142c) 3-(6-クロロ-2-インドリル)チオ-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例142b)で得た3-(6-クロロ-1H-インド-2-イル)チオプロパン酸から実施例30b)と同様にして題記化合物を淡黄色結晶(55%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.40-2.00 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.50-3.28 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.80-4.10 (2H, m), 4.60-4.90 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4), 7.36 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.4), 8.17 (0.75H, d, J = 5.6), 8.19 (0.25H, d, J = 5.6),

9.97 (1H, bs).

142d) 3-(6-クロロ-2-インドリル)スルホニル-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド

実施例142c)で得た3-(6-クロロ-2-インドリル)チオ-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-
5 ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド(0.12 g)のメタノール(6 ml)溶液へ1N塩
酸(0.55 ml)を加えた後、50%*m*CPBA(0.14 g)を加え室温で1.5時間かき混ぜた。

反応液を減圧濃縮し、残留物へ炭酸ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製した。生成物をメ
10 タノール／エーテルから再結晶して題記化合物を無色結晶(0.75 g, 93%)として得
た。NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.95 (4H, m), 2.45 (2.25H, s), 2.48 (0.75H, s),
2.70-3.10 (4H, m), 2.78 (0.75H, s), 2.83 (2.25H, s), 3.70 (3H, t, J =
7.3), 3.75-4.10 (2H, m), 4.45-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.18 (1H,
dd, J = 1.8 and 8.4), 7.19 (1H, d, J = 0.8), 7.46 (1H, d, J = 0.8), 7.63
15 (1H, d, J = 8.4), 8.17 (0.75H, d, J = 5.8), 8.21 (0.25H, d, J = 5.8).

元素分析値 C₂₃H₂₇ClN₄O₃S·0.25H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.61; H, 5.78; N, 11.68

実測値 (%) : C, 57.63; H, 5.69; N, 11.66

実施例143

20 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピ
ペラジン-2-カルボン酸メチル

143a) 4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-ジカルボン酸エチル

ピペラジン-2-カルボン酸エチル(公開特許公報 平3-232864)から実施例90e)と
同様にして題記化合物を黄色油状物(75%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.31
25 (3H, t, J = 7.1), 2.46 (3H, s), 2.85-3.79 (7H, m), 4.23 (2H, q, J = 7.1), 6.53-6.59
(2H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.8).

143b) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジ
ル)ピペラジン-2-カルボン酸メチル

実施例143a)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-ジカルボン酸エチル

から実施例30b)と同様にして題記化合物を黄色粉末(35%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.25 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.92-3.13 (4H, m), 3.54-3.83 (4H, m), 4.09-5.16 (5H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.91-7.97 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 3.8), 8.50 (1H, s).

- 5 元素分析値 C₂₆H₂₈N₃ClO₅Sとして
 計算値 (%) : C, 58.92; H, 5.32; N, 7.93
 実測値 (%) : C, 58.64; H, 5.57; N, 8.22

実施例144

- 10 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル

144a) 1-ベンジルオキシ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸 tert-ブチル

- 15 実施例131a)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジル 2-メチル(4.91 g)と1N水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)のエタノール(50 ml)溶液を室温で4時間かき混ぜた後、反応液を1N塩酸(50 ml)を加え減圧濃縮した。残留物をXAD-2カラムで精製し、得られたカルボン酸をN,N-ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール(45 ml)、tert-ブタノール(50 ml)およびDMF(40 ml)と混合して15時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈、炭酸カリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
 20 溶媒を減圧留去して題記化合物を黄色油状物(5.10 g, 97%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.33 and 1.38 (9H, each s), 2.45 (3H, s), 2.92-5.28 (9H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.34-7.38 (5H, each s), 8.19 (1H, d, J = 6.2).

144b) 4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸 tert-ブチル

- 25 実施例144a)で得た1-ベンジルオキシ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルから実施例131b)と同様にして題記化合物を灰色粉末(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.53 (3H, s), 2.85-3.77 (8H, m), 6.58-6.62 (2H, m), 8.14-8.17 (1H, m).

144c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル

実施例144b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸 tert-ブチルから実施例76b)と同様にして題記化合物を黄色粉末(75%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.87-5.06 (11H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 6.0), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₂N₃ClO₅S·1.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.19; H, 5.96; N, 7.27

実測値 (%) : C, 57.95; H, 5.86; N, 7.57

実施例145

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸

実施例144c)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.24 g)をトリフルオロ酢酸(2 ml)に溶解して、室温で60時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮して、残留物をXAD-2カラムで精製して題記化合物を黄色粉末(86%)として得た。NMR (CD₃OD) δ: 2.55 (3H, s), 2.92-4.08 (5H, m), 4.60-5.11 (3H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 2.0 and 8.8), 7.96-8.17 (5H, m), 8.61 (1H, m).

元素分析値 C₂₄H₂₄N₃ClO₅S·HCl·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 52.65; H, 4.79; N, 7.68

実測値 (%) : C, 52.45; H, 4.95; N, 7.52

実施例146

4-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジン]カルボニルチオモルホリン 1-オキシド

実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とチオモルホリン 1-オキシドトリフルオロ酢酸塩から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(52%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.23-5.02 (22H, m), 6.39-6.42 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.9 and 7.8), 7.89-7.96 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 6.0), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₁N₄ClO₅S·0.2C₆H₁₅N·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 54.68; H, 5.66; N, 9.17

実測値 (%) : C, 54.43; H, 5.90; N, 9.55

実施例147

2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-
2-ピペラジル]酢酸tert-ブチル

147a) 2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢
酸エチル

実施例135a)で得た2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチル(5.00 g)とトリエチルアミン(2.88 g)の酢酸エチル(90 ml)溶液へクロロ炭酸ベンジル (3.89 g)の酢酸エチル(10 ml)溶液を室温で滴下した後、さらに室温で2時間かき混ぜた。反応液を重曹水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を黄色油状物 (7.69 g, 定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J = 7.1), 2.45 (3H, s), 2.56 (1H, dd, J = 4.8 and 15.6), 2.74 (1H, dd, J = 9.2 and 15.5), 2.95 (1H, dt, J = 3.6 and 11.7), 3.13 (1H, dd, J = 3.5 and 13.4), 3.24-3.30 (1H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2), 4.71 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.45-6.51 (2H, m), 7.30-7.41 (5H, m), 8.18 (1H, d, J = 6.0).

147b) 2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]
酢酸tert-ブチル

実施例147a)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチルから実施例144a)と同様にして題記化合物を黄色油状物 (95%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, s), 1.44 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.50-3.30 (5H, m), 3.66-4.14 (3H, m), 4.71 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.44-6.49 (2H, m), 7.33-7.38 (5H, m), 8.17 (1H, d, J = 6.0).

147c) 2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸tert-ブチル

実施例147b)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸tert-ブチルから実施例144b)と同様にして題記化合物を黄色油状物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 0.95 and 1.47 (9H, each s), 2.15 (1H,

br), 2.36-2.65 (6H, m), 2.87-3.20 (4H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 6.48-6.53 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.8).

147d) 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸tert-ブチル

- 5 実施例147c)で得た2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸tert-ブチルから実施例76b)と同様にして題記化合物を黄色粉末(70%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.38 and 1.41 (9H, each s), 2.46 (3H, s), 2.34-4.93 (13H, m), 6.45-6.50 (2H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.90-8.02 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.0), 8.49 (1H, d, J = 6.6).

- 10 元素分析値 C₂₉H₃₄N₃ClO₅S·0.7H₂Oとして
 計算値 (%) : C, 59.57; H, 6.10; N, 7.19
 実測値 (%) : C, 59.19; H, 6.35; N, 7.58

実施例148

- 15 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸

実施例147d)で得た2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸tert-ブチルから実施例145)と同様にして題記化合物を無色粉末(93%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.28-4.51 (16H, s), 6.83 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.94-8.16 (5H, m), 8.58 (1H, s).

- 20 元素分析値 C₂₅H₂₆N₃ClO₅S·0.3NH₃·1.1H₂Oとして
 計算値 (%) : C, 55.51; H, 5.42; N, 8.54
 実測値 (%) : C, 55.21; H, 5.03; N, 8.84

実施例149

- 25 [1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]メタノール

実施例143a)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-ジカルボン酸エチル(0.50 g)のメタノール(5 ml)溶液へ水素化ほう素ナトリウム(0.76 g)を加えて1時間還流した後、1N塩酸で中和し、溶媒を減圧留去した。一方、実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(0.21 g)のDMF(10 ml)溶液へ

HOBt(0.16 g)とWSC(0.21 g)を加え、0℃で1時間かき混ぜた後、先に得たアルコール(0.20 g)とトリエチルアミン(0.29 g)を加えた。反応混合物を0℃で1時間、さらに室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して、題記化合物を無色粉末(35 mg, 8%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.59 (1H, br), 2.44 and 2.46 (3H, each s), 2.78-3.11 (4H, m), 3.45-4.63 (9H, m), 6.44-6.49 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 9.0), 7.91-7.96 (4H, m), 8.13-8.19 (1H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₆N₃ClO₄S·0.7H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.58; H, 5.52; N, 8.39

実測値 (%) : C, 57.73; H, 5.49; N, 8.07

実施例150

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]エタノール

実施例135a)で得た2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチルを実施例149)と同様にしてアルコールへ還元した。続いて、実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と実施例76b)と同様にして縮合して題記化合物を無色粉末(37%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.70-4.77 (18H, m), 6.46-6.51 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.95-7.98 (4H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₈N₃ClO₄S·0.2THF·0.6H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.77; H, 5.89; N, 7.97

実測値 (%) : C, 58.74; H, 5.90; N, 7.73

実施例151

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボキサミド

実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸から25%アンモニウム水から実施例76b)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(17%)として得た。NMR (CDCl₃) δ:

2.47 (3H, s), 2.75-4.06 (10H, m), 4.50-4.54 (1H, m), 5.27-5.61 (2H, m), 6.56-6.61 (2H, m), 6.72 (1H, br), 7.60-7.64 (1H, m), 7.90-7.99 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.7), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4ClO_4S \cdot 0.4THF \cdot 0.8H_2O \cdot 0.5EtOH$ として

5 計算値 (%) : C, 56.32; H, 5.83; N, 9.88

実測値 (%) : C, 56.23; H, 5.34; N, 9.38

実施例152

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N',N'-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボヒドラジド

10 実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とN,N-ジメチルヒドラジンから実施例151)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(25%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.23-6.63 (23H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 7.92-7.99 (4H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.47-8.50 (1H, m).

15 元素分析値 $C_{26}H_{30}N_5ClO_4S \cdot 0.5EtOH \cdot 0.5THF \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 56.07; H, 6.33; N, 11.27

実測値 (%) : C, 55.69; H, 5.92; N, 10.85

実施例153

2-[[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]カルボニルアミノ]酢酸メチル

20 実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とグリシンメチルエステル塩酸塩から実施例151)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(65%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.47 (3H, s), 2.76-4.53 (15H, m), 5.31 (1H, br), 6.54-6.59 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.93-8.02 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.8), 8.52 (1H, s).

25 元素分析値 $C_{27}H_{29}N_4ClO_6S \cdot 0.2THF \cdot 0.75H_2O$ として

計算値 (%) : C, 55.56; H, 5.38; N, 9.32

実測値 (%) : C, 55.55; H, 5.45; N, 9.05

実施例154

2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-2-ピペラジル]アセチル]アミノ]酢酸メチル

実施例148)で得た2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-
5 メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸とグリシンメチルエステル塩酸塩から実
施例151)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(71%)として得た。NMR
(CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 2.59-4.88 (15H, m), 3.73 and 3.78 (3H, each s), 6.13-
6.35 (1H, m), 6.54-6.57 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.94-7.99 (4H, m), 8.20 (1H,
d, J = 5.8), 8.50 (1H, d, J = 4.0).

10 元素分析値 C₂₈H₃₁N₄ClO₆Sとして

計算値 (%) : C, 57.28; H, 5.32; N, 9.54

実測値 (%) : C, 57.00; H, 5.43; N, 9.32

実施例155

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)
15 エチル]-N-メチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボキサミド

実施例145で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メ
チル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミ
ンから実施例151と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(81%)として得た。NMR
(CDCl₃) δ: 2.16-3.85 (26H, m), 5.01-5.08 (1H, m), 6.43 (2H, m), 7.58 (1H, dd,
20 J = 1.9 and 9.1), 7.92-7.96 (4H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₉H₃₆N₅ClO₄S·0.5THF·1.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.67; H, 6.65; N, 10.85

実測値 (%) : C, 57.52; H, 6.35; N, 10.69

実施例156

4-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジ
25 ル)-2-ピペラジル]カルボニル]モルホリン

実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メ
チル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とモルホリンから実施例151)と同様に
して題記化合物を淡黄色粉末(73%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s),

2.86-4.06 (18H, m), 5.12 (1H, t, J = 4.7), 6.39-6.44 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 8.9), 7.89-7.95 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.7), 8.47 (1H, d, J = 0.9).

元素分析値 $C_{28}H_{31}N_4ClO_5S \cdot 0.2Et_2O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 58.14; H, 5.76; N, 9.42

5 実測値 (%) : C, 57.97; H, 5.66; N, 9.17

実施例157

4-[[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]カルボニル]チオモルホリン

10 実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とチオモルホリンから実施例151)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(65%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.47 (3H, s), 2.56-4.10 (18H, m), 5.11 (1H, t, J = 4.8), 6.39-6.43 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8), 7.92-7.96 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.8), 8.47 (1H, s).

元素分析値 $C_{28}H_{31}N_4ClO_4S_2 \cdot 0.5H_2O$ として

15 計算値 (%) : C, 56.41; H, 5.41; N, 9.40

実測値 (%) : C, 56.56; H, 5.19; N, 9.21

実施例158

4-[[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]カルボニル]チオモルホリン1,1-ジオキシド

20 実施例145)で得た1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボン酸とチオモルホリン1,1-ジオキシドトリフルオロ酢酸塩から実施例151)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(78%)として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 2.47 (3H, s), 2.89-4.70 (18H, m), 5.00 (1H, t, J = 5.5), 6.38-6.41 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0), 7.93-7.97 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.4), 8.48 (1H, s).

25

元素分析値 $C_{28}H_{31}N_4ClO_6S_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 53.54; H, 5.13; N, 8.92

実測値 (%) : C, 53.25; H, 5.22; N, 9.20

実施例159

4-[2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジ
ル)-2-ピペラジル]アセチル]チオモルホリン1-オキシド

実施例148)で得た2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-
メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸とチオモルホリン1-オキシドトリフルオロ
5 酢酸塩から実施例30b)と同様にして題記化合物を無色粉末(24%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 2.40-4.86 (23H, m), 6.47-6.56 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.0
and 8.9), 7.89-7.98 (4H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₉H₃₃N₄ClO₅S₂ · 1.2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 54.53; H, 5.59; N, 8.77

10 実測値 (%) : C, 54.43; H, 5.51; N, 8.56

実施例160

1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N,N-ジメチル-4-(2-メチル-
4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボキサミド

15 160a) 1-ベンジルオキシ-N,N-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カ
ルボキサミド

実施例134a)で得た1-ベンジルオキシ-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カ
ルボン酸とジメチルメチルアミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を黄
色油状物(91%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (3H, s), 2.89 (3H, s),
2.96 (3H, s), 2.85-3.10 (2H, m), 3.71-3.88 (4H, m), 5.00-5.17 (3H, m),
20 6.43 (2H, m), 7.35 (5H, br), 8.16 (1H, d, J = 5.8).

160b) N,N-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボキサミド

実施例160a)で得た1-ベンジルオキシ-N,N-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピ
ペラジン-2-カルボキサミドから実施例131b)と同様にして題記化合物を黄色油状
物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.79-
25 3.18 (7H, m), 3.70-3.88 (6H, m), 6.49-6.55 (2H, m), 8.19 (1H, d, J =
5.8).

160c) 1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N,N-ジメチル-4-(2-メ
チル-4-ピリジル)-2-ピペラジンカルボキサミド

実施例160b)で得たN,N-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン-2-カルボ

キサミドから実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(58%)として得た。
NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s), 2.89-4.03 (16H, m), 5.10 (1H, t, J = 4.9), 6.38-6.41 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0 and 9.0), 7.91-7.96 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.0), 8.47 (1H, s).

5 元素分析値 C₂₆H₂₉N₄O₄SCl·0.5THF·1.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.80; H, 6.13; N, 9.46

実測値 (%) : C, 56.92; H, 5.90; N, 9.27

実施例161

10 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]-N-メチルアセトアミド

161a) 2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸

15 実施例147a)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸エチルから実施例134a)と同様にして淡黄色固体(定量的)として得た。NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 2.31 (3H, s), 2.34-2.42 (1H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 3.04-3.22 (2H, m), 3.76-3.91 (3H, m), 4.49 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.6 and 5.8), 6.64 (1H, d, J = 2.2), 7.31-7.39 (5H, m), 8.03 (1H, d, J = 5.8).

20 161b) 2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]-N-メチルアセトアミド

25 実施例161a)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸とメチルアミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を褐色油状物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 2.55-3.34 (6H, m), 3.70-4.14 (6H, m), 4.60 (1H, m), 5.17-5.19 (2H, m), 6.50-6.53 (2H, m), 7.38 (5H, m), 8.18 (1H, d, J = 5.8).

161c) N-メチル-2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]アセトアミド

実施例161a)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]-N-メチルアセトアミドから実施例131b)と同様にして題記化合物を黄色油状物(定量的)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.70 (1H, br), 2.45 (3H,

s), 2.55-2.66 (1H, m), 2.80-3.20 (6H, m), 3.70-3.88 (5H, m), 6.48-6.53 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 5.8).

161d) 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]-N-メチルアセトアミド

- 5 実施例161c)で得たN-メチル-2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]アセトアミドと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例42cと同様にして題記化合物を無色粉末(40%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.24-5.01 (16H, m), 2.46 (3H, s), 5.61-5.74 (1H, m), 6.54 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.95-8.02 (4H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.4), 8.50 (1H, d, J = 6.4).

- 10 元素分析値 C₂₆H₂₉N₄O₄SCl·H₂Oとして
計算値 (%) : C, 57.08; H, 5.71; N, 10.24
実測値 (%) : C, 56.98; H, 5.91; N, 10.12

実施例162

- 15 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N,N-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]アセトアミド

162a) 2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]-N,N-ジメチルアセトアミド

- 20 実施例161a)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]酢酸とジメチルアミンから実施例76b)と同様にして題記化合物を褐色油状物(96%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.44 (3H, s), 2.71-3.20 (9H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 4.01-4.14 (1H, m), 4.68 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.49-6.51 (2H, m), 7.36-7.39 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.6).

162b) N,N-ジメチル-2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]アセトアミド

- 25 実施例162a)で得た2-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]-N,N-ジメチルアセトアミドから実施例131b)と同様にして題記化合物を黄色油状物(95%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 1.86 (1H, br), 2.45 (3H, s), 2.58-2.70 (1H, m), 2.89-3.30 (9H, m), 3.67-3.75 (3H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.4).

162c) 2-[1-[3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロパノイル]-N,N-ジメチル-4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]アセトアミド

実施例162b)で得たN,N-ジメチル-2-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-2-ピペラジル]アセトアミドと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(40%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 2.60-4.93 (19H, m), 6.46-6.54 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.95-8.02 (4H, m), 8.19 (1H, d, J = 6.2), 8.49 (1H, d, J = 3.4).

元素分析値 C₂₆H₂₉N₄O₄SCl·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.80; H, 5.93; N, 9.99

実測値 (%) : C, 57.98; H, 5.91; N, 9.84

実施例163

3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]プロパンアミド

163a) N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]ホルムアミド

実施例136b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジンを含む4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジルアミン(0.40 g)のギ酸(1 ml)溶液へ無水酢酸(0.38 ml)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色粉末(0.33 g, 79%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s), 2.89-2.94 (4H, m), 3.42-3.47 (4H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 6.66-6.71 (1H, m), 7.98-8.42 (2H, m).

163b) 1-(メチルアミノ)-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン

水素化アルミニウムリチウム(0.10 g)のTHF(25 ml)溶液へ実施例163a)で得たN-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]ホルムアミド(0.30 g)のTHF(5 ml)溶液を加え、3時間還流した。酢酸エチルと1N塩酸を加えた後、炭酸カリウムでアルカリ性にした。不溶物をろ去し、ろ液をTHFで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して題記化合物を無色油状物(0.27 g, 96%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (4H, t, J = 5.0), 3.39 (4H, t, J = 5.1), 6.49-6.55 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.8).

163c) 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル-N-メチル-N-[4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジル]プロパンアミド

実施例163b)で得た1-(メチルアミノ)-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジンと実施例27b)で得た3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸から実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(25%)として得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (3H, s), 2.78-3.17 (11H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 6.48-6.56 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.91-7.95 (4H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.8), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₇N₄ClO₃Sとして

計算値 (%) : C, 59.19; H, 5.59; N, 11.50

実測値 (%) : C, 59.04; H, 5.56; N, 11.23

実施例164

1-[3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオニル]-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン

実施例64c)で得た3-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸と実施例130b)で得た4-(2-メチル-4-ピリジル)-1-ピペラジン二塩酸塩から実施例30b)と同様にして題記化合物(31%)を得た。NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 7.7), 3.23-3.28 (2H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 6.48-6.52 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 1.8 and 8.8), 7.85-7.94 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.8), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₃H₂₄BrN₃O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 54.01; H, 4.93; N, 8.22

実測値 (%) : C, 54.21; H, 5.05; N, 7.95

実施例165

N-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピル-1-(1-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-N-メチルピペピジン-4-カルボキサミド

165a) N-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピル-1-(1-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-N-メチルピペピジン-4-カルボキサミド

1-(1-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ピペピジン-4-カルボン酸

(WO9800134)と実施例119b)で得た6-クロロ-2-(3-メチルアミノプロピル)スルホニルナフタレントリフルオロ酢酸塩から実施例76b)と同様にして題記化合物を無色粉末(32%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.44 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.61-1.76 (6H, m), 1.98-2.25 (4H, m), 2.37-2.45 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.11-3.17 (2H, m), 3.47 (2H, t, J = 6.9), 4.14 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.8 and 8.7), 7.85-7.95 (4H, m), 8.13 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m).

元素分析値 C₃₀H₄₂N₃BrO₅Sとして

計算値 (%) : C, 56.60; H, 6.65; N, 6.60

実測値 (%) : C, 56.49; H, 6.66; N, 6.42

実施例166

N-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピル-1-(4-ピペリジル)-N-メチルピペピジン-4-カルボキサミドニ塩酸塩

実施例165a)で得たN-(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニルプロピル-1-(1-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-N-メチルピペピジン-4-カルボキサミド(0.17 g)の酢酸エチル(10 ml)溶液へ40%塩化水素エタノール溶液(5 ml)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルで希釈し、析出物をろ取して題記化合物を無色粉末(0.14 g, 定量的)として得た。NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75-3.43 (27H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 8.18-8.24 (2H, m), 8.44-8.46 (1H, m), 8.63 (1H, m), 9.07 (2H, br).

元素分析値 C₂₅H₃₆N₃BrCl₂O₃S·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 48.55; H, 6.03; N, 6.79

実測値 (%) : C, 48.71; H, 6.02; N, 6.71

実施例167

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパンアミド

167a) 5-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]-デカン-8-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(4.58 g)と1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]-デカン(12.89 g)を窒素気流下、125°Cで16時間かき混ぜた。反応液に水(100 ml)を

加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を精製し、題記化合物を淡黄色結晶(6.60 g, 85%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.96 (4H, t, J = 6.0), 3.22 (4H, t, J = 4.5), 4.04 (4H, s), 6.32 (1H, d, J = 7.5), 7.18 (1H, dd, J = 9.3 and 7.2), 7.40 (1H, d, J = 8.4), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, s).

167b) 5-(4-メチルアミノピペラジノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンニ塩酸塩一水和物

実施例167a)で得た5-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]-デカン-8-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(6.60 g)のアセトン(25 ml)溶液に4N塩酸(14.4 ml)を加えて50°Cで6時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、0°Cで残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH11に調整した。混合物を塩化ナトリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸(50 ml)に溶かし0°Cで40%メチルアミンメタノール溶液(25 ml)を30分間かけて滴下した。反応液を室温で30分間かき混ぜた後、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(6.3 g)を加えて、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、0°Cで残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH11に調整した。混合物を食塩で飽和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(100 ml)に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル(5.55 g)を室温に加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製した。得られた油状物をエタノール(10 ml)に溶かし、12N塩酸(21 ml)を加えた。反応液を室温で1時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物にエタノールを加えて結晶化し題記化合物を白色結晶(3.07 g, 38 %)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.91-2.07 (2H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.98-3.11 (2H, m), 3.39 -3.51 (1H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.6), 7.58 (1H, d, J = 8.8), 7.83-7.93 (3H, m).

167c) 3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパンアミド

実施例27b)で得た3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸(0.30)のアセトニトリル(5 ml)けん濁液へHOBt(0.23 g)次いでWSC(0.29 g)を室温に加え、

20分間かき混ぜた。反応液へ実施例167b)で得た5-(4-メチルアミノピペラジノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンニ塩酸塩一水和物(0.36 g)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.36 ml)およびトリエチルアミン(0.42 ml)のアセトニトリル(5 ml)溶液を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製し、アセトニトリル/エーテルから結晶化して題記化合物を白色結晶 (0.19 g, 37%)として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.69-1.73 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.77-3.08 (7H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.77-3.95 (0.3H, m), 4.53-4.68 (0.7H, m), 6.27-6.34 (1H, m), 7.14-7.24 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 9.0 and 1.8), 7.64-7.67 (1H, m), 7.92-7.97 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₇ClN₄O₃Sとして

計算値 (%) : C, 61.11; H, 5.33; N, 10.96

実測値 (%) : C, 61.03; H, 5.37; N, 11.21

実施例168

3-[(6-ブromo-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパンアミド

実施例64c)で得た3-[(6-ブromo-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸と実施例167b)で得た5-(4-メチルアミノピペラジノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンニ塩酸塩一水和物から実施例167cと同様にして題記化合物を白色結晶 (41%)として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.68-1.73 (2H, m), 1.82- 2.25 (2H, m), 2.75-3.07 (7H, m), 3.47-3.63 (4H, m), 3.75-3.96 (0.3H, m), 4.48-4.70 (0.7H, m), 6.26-6.34 (1H, m), 7.13-7.26 (1H, m), 7.37-7.48 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.8 and 1.8), 7.88 (1H, d, J = 8.8), 7.92-7.99 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.49 (1H, s)

元素分析値 C₂₆H₂₇BrN₄O₃S・0.25CH₃CNとして

計算値 (%) : C, 56.26; H, 4.94; N, 10.52

実測値 (%) : C, 55.97; H, 4.97; N, 10.63

製剤例 1

- 5 本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する F X a 阻害剤 (例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など) は、例えば次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

- | | | |
|----|-------------------|--------|
| | (1) 実施例42で得られた化合物 | 40 mg |
| 10 | (2) ラクトース | 70 mg |
| | (3) 微結晶セルロース | 9 mg |
| | (4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
| | 1 カプセル | 120 mg |

- 15 (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. カプセル剤

- | | | |
|----|-------------------|--------|
| | (1) 実施例54で得られた化合物 | 40 mg |
| | (2) ラクトース | 70 mg |
| | (3) 微結晶セルロース | 9 mg |
| 20 | (4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
| | 1 カプセル | 120 mg |

- (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

25 3. 錠剤

- | | | |
|--|-------------------|--------|
| | (1) 実施例42で得られた化合物 | 40 mg |
| | (2) ラクトース | 58 mg |
| | (3) コーンスターチ | 18 mg |
| | (3) 微結晶セルロース | 3.5 mg |

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

5 4. 錠剤

(1) 実施例54で得られた化合物 40 mg

(2) ラクトース 58 mg

(3) コーンスターチ 18 mg

(3) 微結晶セルロース 3.5 mg

10 (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

15 製剤例 2

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例50で得られた化合物 50 mg を溶解した後、
日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、
次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾
燥して密閉する。

20

実験例 1

(1) ヒト活性化血液凝固第X因子 (FXa) 阻害作用

実験方法：96穴マイクロプレートに0.145 M食塩及び2 mM塩化カルシウ
ム含有0.05 Mトリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225 μ l、試料 (試験化合物
25 をジメチルスルフォキシドに溶解) 5 μ l 及びヒトFXa (0.3 unit/ml
1) 10 μ l を加えて37°Cで10分間反応させた後、基質 (3 mM, S-27
65) 10 μ l を添加して37°Cで10分間反応させた。次いで、50%酢酸水
25 μ l を加えて反応を停止させた後、分光光度計により405 nmの吸光度の
変化を測定し、FXa作用を50%阻害する濃度 (IC₅₀) を求めた。

(2) In vitro凝固時間測定法

(2-1) 外因系凝固時間 (PT) 測定法 :

PT-テストワコー (和光純薬) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) $97\mu\text{l}$ に薬物 $3\mu\text{l}$ を添加し、 37°C で4分間予備加温した。上記血漿 $50\mu\text{l}$ に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を $100\mu\text{l}$ 添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(2-2) 内因系凝固時間 (APTT) 測定法 :

STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) $97\mu\text{l}$ に薬物 $3\mu\text{l}$ を添加した。血漿 $50\mu\text{l}$ に対し活性部分トロンボプラスチン溶液を $50\mu\text{l}$ 添加し、 37°C で4分間予備加温した。20 mmol/l の CaCl_2 溶液 $50\mu\text{l}$ を添加して、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(2-3) トロンビン凝固時間 (TT) 測定法 :

自動血液凝固時間測定装置 (Biomatic B10, Sarstedt) を用いて測定した。ヒト血漿由来トロンビン (Sigma) を蒸留水にて2.3 NIH units/mlとなるように溶解した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業) $97\mu\text{l}$ に薬物 $3\mu\text{l}$ を添加し、 37°C で3分間予備加温した。上記血漿 $100\mu\text{l}$ に対し、トロンビン溶液 $200\mu\text{l}$ 添加し、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(3) Ex vivo 凝固時間測定法 (マウス)

(3-1) 静脈内投与 :

雄性ICRマウス（25 - 35g, Slc）を使用した。ペントバルビタール（50 mg/kg, i. p.）麻酔下にて、尾静脈より薬物を5 ml/kgの容量で単回投与した。投与5分後に、腹部大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム（チトラール、山之内製薬）1/10容にて0.8 ml採血し、3000rpmで15分間遠心し血漿を得た。上記血漿50 μ lに
5 対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100 μ l添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間はPT試薬（和光純薬）もしくは（DIAGNOSTICA STAGO）を用い、自動血液凝固時間測定装置（STA compact）により測定した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比
10 (%) で示した。

（3 - 2）経口投与：

雄性ICRマウス（25 - 35g, Slc）を使用した。12時間以上絶食したマウスに薬物を5 ml/kgの容量にて強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタール（50mg/kg, i. p.）麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は0.5%メチルセル
15 ロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。その他は、上記静脈内投与の実験と同様に行った。

（4）In vivo抗血栓作用測定法

（4 - 1）ラット動静脈シャント法：

Umetsu らの方法（Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)）に準じた。雄性SD系ラット（体重250～350 g）を用い、ペントバルビタール（50 mg/kg, i. p.）麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。血液を15分間循環させ、その
25 間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、実験開始2時間前に絶食下で投与（2ml/kg）した。対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、血液循環開始5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には

薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

(4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

5 雄性Sprague-Dawley系ラット (250-400g, 日本クレア) を使用した。腹部大静脈血栓モデルは、Finkle らの方法 (Thromb. Haemostas., 79, 431-438, 1998) を改変して使用した。ペントバルビタール (50mg/kg, i. p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル (Fogarty 2F, Baxter) を挿入し、2本の糸の間を200-300mlの空気で膨らませた
10 バルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤 (BP110S, Satorius) により測定した。さらに、腹部大静脈より3.8%クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10容にて2ml採血した後、3000rpmで10分間遠心して乏血小板血漿 (PPP) を得た。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、実験開始2時間前に絶食下で投与 (2ml/kg) した。対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、部分結紮開始5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、
15 対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性 (血栓形成抑制率) は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

(4-3) ラット深部静脈血栓症 (DVT) モデル

25 雄性SD系ラット (体重250~350g) を用いた。ペントバルビタール (50 mg/kg, i. p.) 麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸 (長さ5cm) を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン (50U/ml) を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン (200U/kg) を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開

腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（絹糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は、絹糸静置5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で静脈内投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。血栓のみの湿重量は、（絹糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量（ $11.6 \pm 0.2\text{mg}$ ））より算出した。

実験結果

表1に IC_{50} を示す。これより、本発明の化合物は優れたFXa阻害作用を示すことが明らかである。

〔表1〕

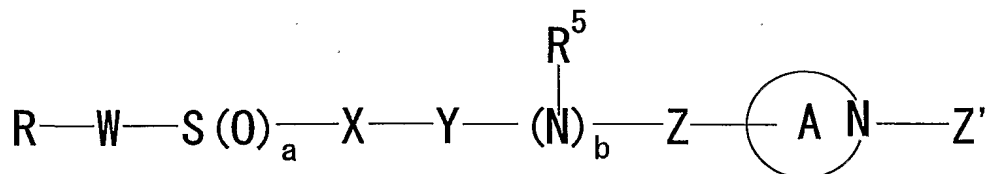
実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	IC_{50} (nM)
5	95	14	60
31	50	33	55
34	37	42	61
52	49	53	95
54	39	55	40
64	36	67	25
68	34	75	59
118	63	129	66

産業上の利用の可能性

本発明の化合物（I）またはその塩は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

請求の範囲

1. 式



- 〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Wは結合手または置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、YおよびZはそれぞれ独立して $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-N(R^6)-CO-$ 、 $-CO-CH_2-$ または結合手を示し、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルコキシ基、エステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルまたは置換されていてもよいアシル基を示し、 R^5 はXの置換基または環Aの置換基と結合して環を形成していてもよく、 Z' は置換されていてもよいイミドイル基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、aは0、1または2を示し、bは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩。

2. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
3. Rが置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。
4. Rがハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。
5. Rが置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。
6. Rがハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置

換基で置換されていてもよい複素環基である請求項 1 記載の化合物。

7. R がハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルである請求項 1 記載の化合物。

8. W が結合手である請求項 1 記載の化合物。

5 9. X が置換されていてもよい 2 価の鎖状の炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

10. X が置換されていてもよいフェニレン基である請求項 1 記載の化合物。

11. Y および Z がそれぞれ独立して $-N(R^6)-$ [R^6 は請求項 1 記載と同意義], $-CO-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-CH_2-$ または結合手である請求項 1 記載の化合物。

10 12. Y が $-CO-$ または $-SO_2-$ で、Z が結合手である請求項 1 記載の化合物。

13. Y が結合手で、Z が $-CO-$ である請求項 1 記載の化合物。

14. 環 A が置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいピペリジン環である請求項 1 記載の化合物。

15. Z' が置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項 1 記載の化合物。

15 16. Z' が置換されていてもよい C_{1-4} アルキルおよび置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基で置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項 1 記載の化合物。

17. Z' が置換されていてもよいピリジル基である請求項 1 記載の化合物。

18. Z' がピリジン環の 4 位で環 A と結合している請求項 1 7 記載の化合物。

20 19. R^5 が水素原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである請求項 1 記載の化合物。

20. R^5 が環 A の置換基と結合して環を形成する請求項 1 記載の化合物。

21. a が 2 である請求項 1 記載の化合物。

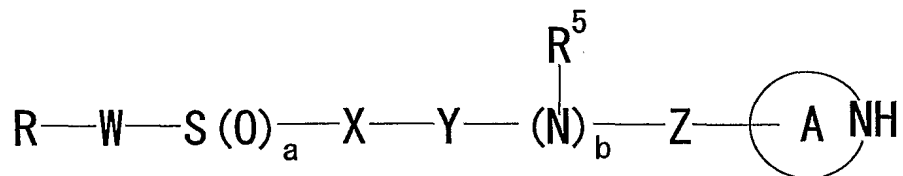
22. b が 1 である請求項 1 記載の化合物。

25 23. N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボキサミド、2-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン]カルボニルアミノ]酢酸メチル、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン]プロパンアミド、2-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイ

- ル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]酢酸エチル、3-[N-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]アミノ]プロピオン酸エチル、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-(2-アミノエチル)-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[2-[(メタンズルホニル)アミノ]エチル]-N-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-ブロモ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]-N-[3-(1-オキシド-4-チオモルホリニル)-3-オキソプロピル]プロパンアミド、N-[2-(N-アセチル-N-メチルアミノ)エチル]-3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-[1-(2-メチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミド、3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]-N-メチル-N-[1-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-ピペリジル]プロパンアミドおよび1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル-4-(2-メチル-4-ピリジル)ピペラジン]からなる群から選ばれた化合物またはその塩。
24. 請求項23記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
25. 請求項1記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグを含有することを特徴とする医薬組成物。
26. 抗血液凝固剤である請求項25記載の組成物。
27. 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項25記載の組成物。
28. 心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療剤である請求項25記載の組成物。
29. 式(I I)



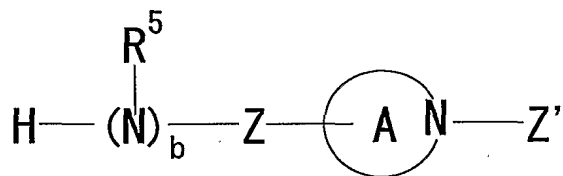
〔式中、 L^1 は脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (I I I)



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

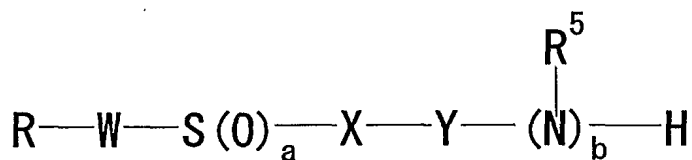
5 式 (I V) $R-W-S(O)_a-X-Y-L^2$

〔式中、 L^2 は脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (V)

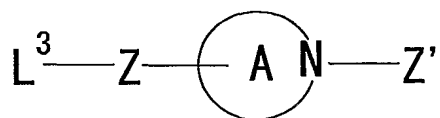


〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

10 式 (V I)

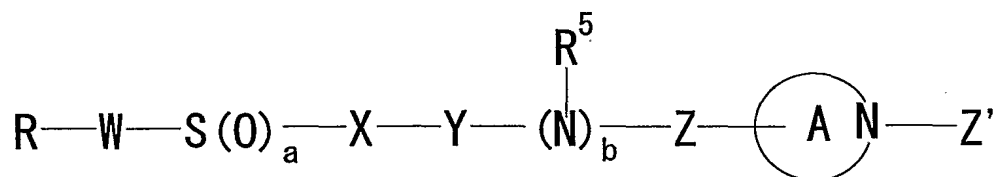


〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (V I I)



〔式中、 L^3 は脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

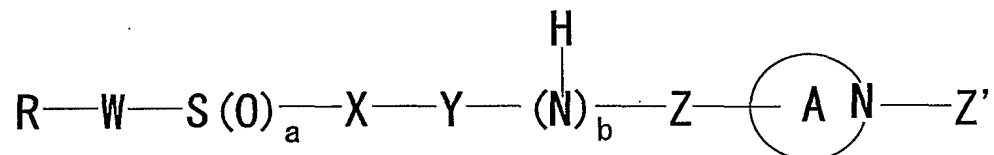
15 式 (I a)



〔式中、 a は 0 を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に酸化剤を反応させる〔ただし、反応生成物において、 a は 1 または 2 を示す。〕か；

式 (VIII) R^5-L^4

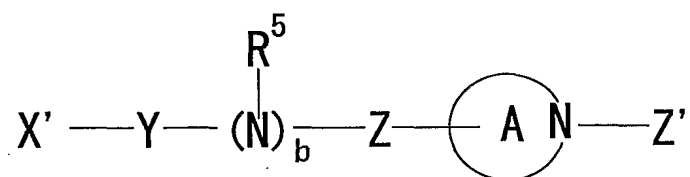
- 5 〔式中、 L^4 は脱離基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (Ib)



〔式中、記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させるか；または

式 (IX) $\text{R}-\text{W}-\text{S}(\text{O})_a-\text{M}$

- 10 〔式中、 M は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (X)



〔式中、 X' はアルケニルまたはアルキニル、あるいは脱離基を有するアルキルを示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とし、所望により、上記反応で得られた化合物をさらに加水分解、エステル化、アミド化、アルキル化、アシル化、還元、酸化または／および脱保護反応に付すことを特徴とする請求項 1 記載の化合物又はその塩の製造法。

30. 3-(6-ハロゲノ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、ア

ミド又は塩。

3 1. 3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、アミド又は塩。

5 3 2. 請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法。

3 3. 請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第 X 因子の阻害方法。

10 3 4. 請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療方法。

3 5. 血液凝固阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

15 3 6. 活性化血液凝固第 X 因子阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

3 7. 心筋梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06148

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D213/74, C07D401/04, 14, 409/14, 417/14, 471/04, 10, 513/10, A61K31/444, 4545, 4709, 496, 497, 5327, 541, 551, A61P7/02, 9/08, 10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D213/00-74, C07D401/00-14, 409/00-14, 417/00-14, 471/00-10, 513/00-10, A61K31/00-541

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/10022 A1 (Zeneca Limited), 04 April, 1996 (04.04.96), & EP 783500 A1 & EP 783500 B1 & JP 10-506122 A & US 5965559 A & US 6225309 B1 Full text; especially, Claim 1	1-31, 35-37
A	WO 99/09027 A1 (Zeneca Limited), 25 February, 1999 (25.02.99), & EP 1015449 A1	1-31, 35-37
A	WO 97/29104 A1 (Zeneca Limited), 14 August, 1997 (14.08.97), & EP 880516 A1 & JP 2000-504682 A & US 6022869 A Full text	1-31, 35-37
A	WO 99/40075 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 August, 1999 (12.08.99), & JP 2000-204081 A & EP 1054005 A1 Full text	1-31, 35-37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 September, 2001 (12.09.01)

Date of mailing of the international search report
25 September, 2001 (25.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06148

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/33805 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July, 1999 (08.07.99), & EP 1048652 A1 Full text	1-31,35-37
PA	WO 01/002397 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2001 (11.01.01), Full text (Family: none)	1-31,35-37
PA	WO 00/078747 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 December, 2000 (28.12.00), Full text (Family: none)	1-31,35-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06148

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32-34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 32-34 fall under the category of "methods for treatment for human diseases" as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT as a subject matter of international application which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06148

<On the subject of search>

In the general formula set forth in claim 1, most of the constituent moieties are expressed in terms of variable groups, and thus claim 1 includes extremely many compounds. However, only a specific part of the compounds are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT.

Therefore, prior art search has been carried out only about compounds of the general formula wherein R is (substituted) naphthyl; W is a free valency; -A-Z' is (substituted) 1-(4-pyridyl)piperidin-4-yl; a is 2; and the -X-Y-(NR₅)-Z- moiety contains a -CON- partial structure.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D213/74, C07D401/04, 14, 409/14, 417/14, 471/04, 10, 513/10, A61K31/444, 4545, 4709, 496, 497, 5327, 541, 551, A61P7/02, 9/08, 10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ C07D213/00-74, C07D401/00-14, 409/00-14, 417/00-14, 471/00-10, 513/00-10, A61K31/00-541

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/10022 A1 (ZENECA LIMITED) 4. 4月. 1996 (04. 04. 96) & EP 783500 A1 & EP 783500 B1 & JP 10-506122 A & US 5965559 A & US 6225309 B1 全文献、特に、クレーム 1 などを参照。	1-31, 35-37
A	WO 99/09027 A1 (ZENECA LIMITED) 25. 2月. 1999 (25. 02. 99) & EP 1015449 A1	1-31, 35-37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 09. 01

国際調査報告の発送日

25.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/29104 A1 (ZENECA LIMITED) 14. 8月. 1997 (14. 08. 97) & EP 880516 A1 & JP 2000-504682 A & US 6022869 A 全文献を参照。	1-31, 35-37
A	WO 99/40075 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 12. 8月. 1999 (12. 08. 99) & JP 2000-204081 A & EP 1054005 A1 全文献を参照。	1-31, 35-37
A	WO 99/33805 A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 8. 7月. 1999 (08. 07. 99) & EP 1048652 A1 全文献を参照。	1-31, 35-37
PA	WO 01/002397 A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11. 1月. 2001 (11. 01. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-31, 35-37
PA	WO 00/078747 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 28. 12月. 2000 (28. 12. 00) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-31, 35-37

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 32-34 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された人の病気の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1に記載された化合物の一般式は、大部分が可変の基で表現され、非常に多数の化合物を含むものである。しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。

したがって、先行技術文献調査は、請求の範囲に記載の一般式における

Rが(置換)ナフチル

Wが結合手

-A-Z'が(置換)1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル

aが2であって

-X-Y-(NR₅)-Z-中に、-CON-部分構造を有するものに限定して行った。